



**SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
CONFÉDÉRATION SUISSE
CONFEDERAZIONE SVIZZERA**

Bescheinigung

Die beiliegenden Akten stimmen mit den ursprünglichen technischen Unterlagen der auf der nächsten Seite bezeichneten Patentanmeldung für die Schweiz und Liechtenstein überein. Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

Attestation

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein spécifiée à la page suivante. La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.

Attestazione

I documenti allegati sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein specificata nella pagina seguente. La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

Bern, 29. JULI 2009



Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum
Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle
Istituto Federale della Proprietà Intellettuale

Administration Patente
Administration des brevets
Amministrazione dei brevetti

H. Jenni
Heinz Jenni

Hinterlegungsbescheinigung zum Patentgesuch Nr. 00095/04 (Art. 46 Abs. 5 PatV)

Das Eidgenössische Institut für Geistiges Eigentum bescheinigt den Eingang des unten näher bezeichneten schweizerischen Patentgesuches.

Titel:

Organische Verbindungen.

Patentbewerber:

Speedel Experimenta AG

Gewerbestrasse 14

4123 Allschwil

Vertreter:

Solvias AG

Patente, WKL-402.3.04

Klybeckstrasse 191

4002 Basel

Anmeldedatum: 23.01.2004

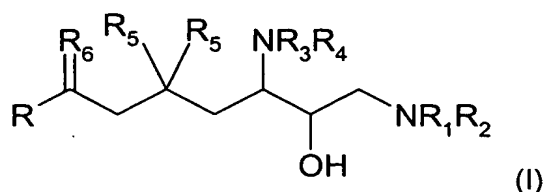
Voraussichtliche Klassen: A61K, C07C, C07D



Organische Verbindungen

Die Erfindung betrifft neue Aminoalkohole, Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, diese enthaltende pharmazeutische Präparate und ihre Verwendung als Arzneimittelwirkstoffe, insbesondere als Reninhemmer.

Ein erster Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel



worin

R_1 a) Wasserstoff bedeutet; oder

b) C_1 - C_8 -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, C_1 - C_8 -Alkanoyl, C_1 - C_8 -Alkoxycarbonyl, Aryl- C_0 - C_4 -Alkyl oder Heteroaryl- C_0 - C_4 -Alkyl, welche Reste durch 1-4 C_1 - C_8 -Alkyl, Halogen, Oxo, Trifluormethyl, C_1 - C_8 -Alkoxy, C_1 - C_8 -Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl substituiert sein können, bedeutet ;

R_2 a) C_1 - C_8 -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, C_1 - C_8 -Alkanoyl, C_1 - C_8 -Alkoxycarbonyl, Aryl- C_0 - C_4 -Alkyl oder Heteroaryl- C_0 - C_4 -Alkyl, welche Reste durch 1-4 C_1 - C_8 -Alkyl, Halogen, Oxo, Trifluormethyl, C_1 - C_8 -Alkoxy, C_1 - C_8 -Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl substituiert sein können, bedeutet; oder

b) gemeinsam mit R_1 und dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 4-8-gliedrigen heterocyclischen Ring bedeutet, der ein zusätzliches N-, O- oder S-Atom oder eine -SO- oder -SO₂- Gruppe enthalten kann, wobei das zusätzliche N-Atom gegebenenfalls durch C_1 - C_8 -Alkyl, C_1 - C_8 -Alkanoyl, C_1 - C_8 -Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl-Reste substituiert sein kann, wobei dieser heterocyclische Ring Teil eines bicyclischen oder tricyclischen Ringsystems mit insgesamt bis zu 16 Gliedern sein kann und der zweite Ring auch ein N-, O- oder S-Atom oder eine -SO- oder -SO₂- Gruppe enthalten kann, wobei das N-Atom im zweiten Ring gegebenenfalls durch C_1 - C_8 -Alkyl, C_1 - C_8 -Alkanoyl, C_1 - C_8 -Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl-Reste substituiert sein kann und alle genannten Ringsysteme durch 1-4 C_1 - C_8 -Alkyl, Halogen, Hydroxy, Oxo, Trifluormethyl, C_1 -

C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxy-C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-Alkoxy-carbonylamino, C₁-C₈-Alkyl-carbonylamino, C₁-C₈-Alkyl-amino, N,N-Di-C₁-C₈-alkyl-amino, Aryl-C₀-C₄-Alkyl, Aryloxy-C₀-C₄-Alkyl, Aryl-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy, Aryloxy-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy, Heteroaryl-C₀-C₄-Alkyl, Heteroaryloxy-C₀-C₄-Alkyl, Heteroaryl-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy oder Heteroaryloxy-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy substituiert sein können;

R₃ Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl, C₂-C₈-Alkynyl, C₁-C₈-Alkanoyl, -C(=O)-C₂-C₈-Alkenyl oder -C(=O)-C₂-C₈-Alkynyl bedeutet;

R₄ Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl oder C₂-C₈-Alkynyl bedeutet;

R₅ unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₈-Alkyl bedeuten oder zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C₃-C₈-Cycloalkylenrest darstellen;

R₆ für ein Sauerstoffatom oder zwei Wasserstoffatome steht;

R gegebenenfalls substituiertes Arylamino, N-Aryl-N-(niederalkoxyniederalkyl)-amino, N-Aryl-N-arylniederalkyl-amino oder über ein Ringstickstoffatom gebundenes Heterocyclyl bedeutet; und deren Salze.

Die in Verbindungen der Formel I vorliegenden asymmetrischen Kohlenstoffatome können die R-, S- oder R,S-Konfiguration haben. Dementsprechend können die vorliegenden Verbindungen als Isomerengemische oder als reine Isomeren, insbesondere als Diastereomerengemische, Enantiomerenpaare oder reine Enantiomere auftreten.

Im Rahmen der für die Substituenten der Formel (I) angegebenen Einschränkungen kommen den einzelnen Substituenten die folgenden Bedeutungen zu:

Aryl und Aryl in Arylamino, Aryl-C₀-C₄-alkyl, Arylniederalkyl, N-Aryl-N-(niederalkoxyniederalkyl)-amino N-Aryl-N-arylniederalkyl-amino enthält allgemein 1-14, vorzugsweise 6-10 Kohlenstoffatome und ist beispielsweise Phenyl, Indenyl, z.B. 2- oder 4-Indenyl, oder Naphthyl, z.B. 1- oder 2-Naphthyl. Bevorzugt ist Aryl mit 6 -10 Kohlenstoffatomen, insbesondere Phenyl oder 1- oder 2-Naphthyl. Die genannten Reste können unsubstituiert oder beispielsweise durch Niederalkyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Carbamoylniederalkoxy, Niederalkylcarbamoylniederalkoxy, Diniederalkylcarbamoylniederalkoxy, Amino, Niederalkyl- oder Diniederalkylamino, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, Sulfamoyl, Nieder-alkansulfonyl, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, als Heteroatom enthaltend 1 Stickstoff-, Schwefel oder Sauerstoffatom, 2 N-Atome, 1 N-Atom und 1 S-Atom oder 1 N-Atom und 1 O-Atom, wie Pyridyl, und/oder durch Cyano ein oder mehrfach, z.B. ein- oder zweifach, substituiert sein, wobei der Substituent in irgendeiner Stellung, z.B. in o-, m- oder p-Stellung des Phenylrestes

oder in 3- oder 4-Stellung des 1- oder 2-Naphthylrestes stehen kann und auch mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten vorhanden sein können.

Arylamino ist beispielsweise unsubstituiertes oder im Phenyl- oder Naphthylteil wie vorstehend angegeben substituiertes Anilino oder 1- oder 2-Naphthylamino.

Heteroaryl und Heteroaryl in Heteroaryl-C₀-C₄-alkyl mit 5 bis 7 Ringatomen im Heteroarylring, das ein Ringstickstoffatom enthält und ein weiteres Ringheteroatom, ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, enthalten kann, bedeutet beispielsweise unsubstituiertes oder durch C₁-C₈-Alkyl, Halogen, Oxo, Trifluormethyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl substituiertes Pyridinyl oder Imidazolyl.

Heteroaryl-C₀-C₄-alkyl ist beispielsweise Pyridinyl, Methylenpyridinyl oder Imidazolyl.

Die Bindung der Heterocyclreste kann im Fall von Stickstoffheterocyclen sowohl über den Stickstoff als auch über einen Ringkohlenstoff erfolgen.

Arylniederalkyl ist beispielsweise unsubstituiertes oder im Phenyl- oder Naphthylteil wie vorstehend angegeben substituiertes Phenyl- oder Naphthylniederalkyl.

Cycloalkyl ist beispielsweise 3- bis 8-, insbesondere 3- bis 6-gliedriges Cycloalkyl, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

Cycloalkyliden ist beispielsweise 3- bis 8-, insbesondere 3- bis 6-gliedriges Cycloalkyliden, wie Cyclopropyliden, Cyclobutyliden, Cyclopentyliden oder Cyclohexyliden.

Cycloalkylniederalkyl ist beispielsweise 3- bis 8-, insbesondere 3- bis 6-gliedriges Cycloalkylniederalkyl, wie Cyclo-propyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylniederalkyl.

N-Aryl-N-(niederalkoxyniederalkyl)-amino ist beispielsweise unsubstituiertes oder im Phenyl- oder Naphthylteil wie vorstehend angegeben substituiertes N-Phenyl- oder N-Naphthyl-N-(niederalkoxyniederalkyl)-amino.

N-Aryl-N-arylniederalkyl-amino ist beispielsweise unsubstituiertes oder im Phenyl- oder Naphthylteil wie vorstehend angegeben substituiertes N-Phenyl- oder N-Naphthyl-N-(phenylniederalkyl)-amino.

Über ein Ringstickstoffatom gebundenes Heterocyclyl mit 4 bis 8 Ringatome weist insbesondere 5 bis 7 Ringatome auf und kann 1 oder 2 ankondensierte Phenyl- oder Cycloalkylresten aufweisen oder auch als Spiroverbindung vorliegen. Zu nennen sind beispielsweise Pyrrolidino, Piperidino, Piperazino, Morpholino, Thiomorpholino, Indolin-1-yl, Isoindolin-2-yl, 2,3-Dihydrobenzimidazol-1-yl, 1,2,3,4-Tetrahydrochinol-1-yl, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinol-2-yl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1,3-benzdiazin-1-yl oder -3-yl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1,4-benzdiazin-1-yl, 3,4-Dihydro-2H-1,4-benzoxazin-4-yl, 3,4-Dihydro-2H-1,4-benzthiazin-4-yl, 3,4-Dihydro-2H-1,3-benzthiazin-1-yl, 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-2H-1,4-benzoxazin-4-yl, 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-2H-1,4-benzthiazin-4-yl, 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-1-benz[6,7-b]azepin-1-yl und 5,6-Dihydrophenanthridin-5-yl. Bevorzugt sind benzokondensierte, über ein Stickstoffatom gebundene 5- bis 7-gliedrige Aza-, Diaza-, Azoxa- und Azathiacycloalkenylreste, insbesondere Indolin-1-yl, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-1-yl, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-2-yl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1,3-benzdiazin-1-yl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1,4-benzdiazin-1-yl, 3,4-Dihydro-2H-1,4-benzoxazin-4-yl, 3,4-Dihydro-2H-1,4-benzthiazin-4-yl, 3,4-Dihydro-2H-1,3-benzthiazin-1-yl und 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-1-benz[6,7-b]azepin-1-yl. Weiter bevorzugt für $-NR_1R_2$ sind insbesondere Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, 9-Aza-bicyclo[3.3.1]non-9-yl, 1-Azepan-1-yl, 2,8-Diaza-spiro[4.5]dec-8-yl, Octahydro-isoindol-2-yl, 4-Aza-tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-4-yl, 3-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl, 3,7-Diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl, 3-Aza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl, 8-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl, 3-Aza-bicyclo[3.2.2]non-3-yl und Tetrahydro-1H-1-benz[6,7-b]azepin-1-yl.

Die genannten Reste können unsubstituiert oder N-substituiert und/oder C-substituiert sein, wobei insbesondere 1, 2 oder 3 Substituenten vorhanden sein können.

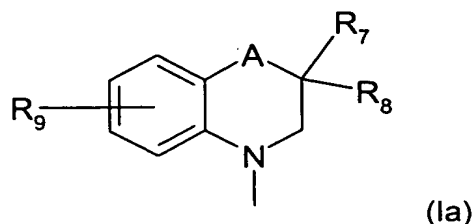
Als N-Substituenten kommen beispielsweise Niederalkyl, Niederalkanoyl, Niederalkoxycarbonyl, Niederalkansulfonyl, Aryl oder Heteroaryl in Betracht. C-Substituenten sind beispielsweise Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkyl, Niederalkenyloxyniederalkyl, Naphthoxyniederalkyl, Phenyloxyniederalkyl, Phenylniederalkoxyniederalkyl, Niederalkanoyloxyniederalkyl, Benzoyloxyniederalkyl, Niederalkoxycarbonyloxyniederalkyl, Phenyloxycarbonyloxyniederalkyl, Phenylniederalkoxycarbonyloxyniederalkyl, Aminoniederalkyl, N-Niederalkylamino-niederalkyl, N,N-Diniederalkylaminoniederalkyl, Carbamoyiniederalkyl, Niederal-

kanoylaminoniederalkyl, Benzoylaminoniederalkyl, Niederalkoxycarbonylaminoniederalkyl, Niederalkoxycarbonylniederalkyl, Niederalkoxyniederalkoxyniederalkyl, Niederalkylthioniederalkoxyniederalkyl, N-Niederalkoxyiminoniederalkyl, Cycloalkoxyniederalkyl, Cycloalkylniederalkoxyniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkenyloxy Niederalkoxyniederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkinyloxy Niederalkanoyl, Oxo, Hydroxy Niederalkoxy, Carbamoylniederalkoxy, N-Niederalkyl-carbamoylniederalkoxy, N-Niederalkylcarbamoyloxy, N,N-Diniederalkylcarbamoyloxy, Niederalkoxyniederalkoxy, Niederalkylthioniederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Benzoyloxy, N-Niederalkylcarbamoyl, Amino, N-Niederalkylamino, N,N-Diniederalkylamino, Niederalkanoylamino, Benzoylamino, Cycloalkylcarbonylamino, Cycloalkylniederalkanoylamino, Niederalkoxycarbonylniederalkylamino, Niederalkenyloxy carbonylamino, Niederalkoxyniederalkoxycarbonylamino, Niederalkoxyniederalkanoylamino, N-Niederalkylcarbamoylamino, N,N-Diniederalkylcarbamoylamino, N-Niederalkanoyl-N-niederalkyl-amino, Niederalkoxycarbonylamino, N-Niederalkoxycarbonyl-N-niederalkylamino, N,N-Niederalkylenamino, N,N-(1-Oxoniederalkylen)amino, N,N-(1-Oxo-2-oxa-niederalkylen)amino, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, Phenylloxycarbonyl, Pyrrolidinylcarbonyl, Piperidinylcarbonyl, Piperazinylcarbonyl, Morpholinylcarbonyl, Thiomorpholinylcarbonyl, S,S-Dioxothiomorpholin-4-ylcarbonyl, Cyano, Carbamoyl, N,N-Diniederalkylcarbamoyl, N-Niederalkenylcarbamoyl, N-Cycloalkylcarbamoyl, N-Cycloalkylniederalkylcarbamoyl, N-Hydroxyniederalkylcarbamoyl, N-Niederalkoxyniederalkylcarbamoyl, N-Carboxyniederalkylcarbamoyl, Carbamoylniederalkylcarbamoyl, Niederalkoxycarbonylniederalkylcarbamoyl, Phenyl, Dioxolan-2-yl, Oxazol-2-yl, Oxazolin-2-yl, Oxazolidin-2-yl, Nitro, Sulfamoyl, Niederalkansulfonyl, Phosphono, Niederalkanphosphono, Diniederalkylphosphono, Polyhalogenniederalkyl und Halogen.

Die im folgenden genannten Verbindungsgruppen sind nicht als geschlossen zu betrachten, sondern es können in sinnvoller Weise, z.B. zur Ersetzung allgemeiner durch speziellere Definitionen, Teile dieser Verbindungsgruppen untereinander oder durch die oben gegebenen Definitionen ausgetauscht oder weggelassen werden.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin R₆ Sauerstoff ist.

Besonders bevorzugte Reste R sind bicyclische Reste der Formel Ia



worin A eine direkte Bindung, Methylen, Dimethylen, Imino, Oxy oder Thio darstellt, R_7 für Niederalkoxyniederalkyl, Niederalkenyloxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkoxyniederalkyl, Niederalkoxycarbonylaminoniederalkyl, N-Niederalkoxyiminoniederalkyl, Phenyl, Niederalkoxycarbonyl, Cyano, Carbamoyl, N-Niederalkylcarbamoyl, N-(Niederalkoxyniederalkyl)carbamoyl, Niederalkoxy, Niederalkoxyniederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Benzoyloxy, Niederalkanoylamino, Niederalkoxycarbonylamino, 3- bis 6-gliedriges Cycloalkylcarbonylamino, N-(Niederalkoxyniederalkanoyl)amino, N-(Niederalkylcarbamoyl)amino, N,N-(1-Oxoniederalkylen)amino, oder N,N-(1-Oxo-2-oxa-niederalkylen)amino steht, R_8 Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet und R_9 Wasserstoff oder Halogen ist.

Vor- und nachstehend sind unter „niederen“ Resten und Verbindungen beispielsweise solche zu verstehen, die bis und mit 8, vorzugsweise bis und mit 4, Kohlenstoffatome (C-Atome) aufweisen.

Aminoniederalkyl ist beispielsweise Amino- C_1 - C_4 -alkyl, wie Aminomethyl, 2-Aminoethyl, 3-Aminopropyl oder 4-Aminobutyl.

Benzoylaminoniederalkyl ist beispielsweise Benzoylamino- C_1 - C_4 -alkyl, wie Benzoylaminomethyl, 2-Benzoylaminoethyl, 3-Benzoylaminopropyl oder 4-Benzoylaminobutyl.

Benzoyloxyniederalkyl ist beispielsweise Benzoyloxy- C_1 - C_4 -alkyl, wie Benzoyloxymethyl, 2-Benzoyloxyethyl, 3-Benzoyloxypropyl oder 4-Benzoyloxybutyl, insbesondere Benzoyloxymethyl.

Carbamoylniederalkoxy ist beispielsweise Carbamoyl- C_1 - C_4 -alkoxy, wie Carbamoylmethoxy 2-Carbamoylethoxy 3-Carbamoylpropyloxy oder 4-Carbamoylbutyloxy. Carbamoylniederalkyl ist beispielsweise Carbamoyl- C_1 - C_4 -alkyl, wie 2-(N-Methylcarbamoyl)ethyl, Carbamoylmethyl, 2-Carbamoylethyl, 3-Carbamoylpropyl oder 4-Carbamoylbutyl.

N-(Carbamoylniederalkyl)carbamoyl ist beispielsweise N-(Carbamoyl- C_1 - C_4 -alkyl)carbamoyl, wie N-(Carbamoyl-methyl)carbamoyl, N-(2-Carbamoylethyl)carbamoyl, N-(3-Carbamoylpropyl)carbamoyl oder N-(4-Carbamoylbutyl)carbamoyl.

Cycloalkoxyniederalkyl ist beispielsweise C_3 - C_8 -Cycloalkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, wie Cyclopropyloxy- C_1 - C_4 -alkyl, Cyclopentyloxy- C_1 - C_4 -alkyl oder Cyclohexyloxy- C_1 - C_4 -alkyl, insbesondere Cyclopropyloxymethyl.

Cycloalkylcarbonylamino ist beispielsweise N- C_3 - C_8 -Cycloalkylcarbonylamino, wie Cyclopropylcarbonylamino, Cyclopentylcarbonylamino oder Cyclohexylcarbonylamino, insbesondere N-Cyclopropylcarbonylamino.

Cycloalkylniederalkanoylamino ist beispielsweise N-(C_3 - C_8 -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkanoyl)amino, wie Cyclopropyl- C_1 - C_4 -alkanoylamino, Cyclopentyl- C_1 - C_4 -alkanoylamino oder Cyclohexyl- C_1 - C_4 -alkanoylamino, insbesondere Cyclopropylacetylamino.

Cycloalkylniederalkoxyniederalkyl ist beispielsweise C_3 - C_8 -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, wie Cyclopropyl- C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, Cyclopentyl- C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl oder Cyclohexyl- C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, insbesondere Cyclopropylmethoxymethyl.

Cycloalkylniederalkyl ist beispielsweise C_3 - C_8 -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl, wie Cyclopropyl- C_1 - C_4 -alkyl, Cyclopentyl- C_1 - C_4 -alkyl oder Cyclohexyl- C_1 - C_4 -alkyl, insbesondere Cyclopropylmethyl.

Halogen ist beispielsweise Fluor, Chlor, Brom oder Iod, bevorzugt Fluor und Chlor.

Hydroxyniederalkyl ist beispielsweise Hydroxy- C_1 - C_4 -alkyl, wie Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl oder 4-Hydroxybutyl, insbesondere 2-Hydroxyethyl.

Imidazolylniederalkyl ist beispielsweise 4-Imidazolylmethyl.

Naphthyloxyniederalkyl ist beispielsweise Naphthyloxy- C_1 - C_4 -alkyl, insbesondere Naphth-1-yl- oder Naphth-2-yloxy- C_1 - C_4 -alkyl wobei C_1 - C_4 -Alkyl beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl bedeutet, wie Naphth-1-yl- oder Naphth-2-yloxymethyl.

Naphthylniederalkanoyl ist beispielsweise Naphthyl- C_1 - C_4 -alkanoyl, wie Naphth-1-yl- oder Naphth-2-ylacetyl.

Naphthylniederalkoxycarbonyl ist beispielsweise Naphthyl- C_1 - C_4 -alkoxycarbonyl, insbesondere Naphth-1-yl- oder Naphth-2-yl- C_1 - C_4 -alkoxycarbonyl, wobei C_1 - C_4 -Alkoxy beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propyloxy oder Butyloxy bedeutet, wie Naphth-1-yl- oder Naphth-2-ylmethoxycarbonyl.

Naphthylniederalkyl ist beispielsweise Naphthyl- C_1 - C_4 -alkyl, wie Naphth-1-yl- oder Naphth-2-ylmethyl oder 1- oder 2-Naphthylethyl.

Niederalkanoyl ist beispielsweise C_1 - C_8 -Alkanoyl, insbesondere C_1 - C_4 -Alkanoyl, wie Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl oder Pivaloyl. Niederalkanoyl R_3 ist insbesondere Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl oder Pivaloyl.

Niederalkanoylamino ist beispielsweise C_1 - C_8 -Alkanoylamino, insbesondere C_1 - C_4 -Alkanoylamino, wie Acetylamino, Propionylamino, Butyrylamino oder Pivaloylamino.

Niederalkanoylaminoniederalkyl ist beispielsweise C_1 - C_8 -Alkanoylamino- C_1 - C_4 -alkyl, insbesondere C_1 - C_4 -Alkanoylamino- C_1 - C_4 -alkyl, wie Formylaminomethyl, Acetylaminomethyl,

Propionylaminomethyl, Butyrylaminomethyl, Pivaloylaminomethyl, 2-Formylaminoethyl, 2-Acetylaminomethyl, 2-Propionylaminomethyl, 2-Butyrylaminomethyl oder 2-Pivaloylaminomethyl. Niederalkanoyloxy ist beispielsweise C_1 - C_7 -Alkanoyloxy insbesondere C_1 - C_4 -Alkanoyloxy wie Acetyloxy Propionyloxy Butyryloxy oder Pivaloyloxy.

Niederalkanoyloxyniederalkyl ist beispielsweise C_1 - C_8 -Alkanoyloxy- C_1 - C_4 -alkyl, insbesondere C_1 - C_4 -Alkanoyloxy- C_1 - C_4 -alkyl, wie Acetyloxy- C_1 - C_4 -alkyl, wobei C_1 - C_4 -Alkyl beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl bedeutet, insbesondere Propionyloxymethyl.

N-Niederalkanoyl-N-niederalkyl-amino ist beispielsweise N-(C_1 - C_8 -Alkanoyl)-N-(C_1 - C_4 -alkyl)-amino, insbesondere N-(C_1 - C_4 -Alkanoyl)-N-(C_1 - C_4 -alkyl)-amino, wie N-Formyl-N-methylamino, N-Acetyl-N-methyl-amino, N-Propionyl-N-methyl-amino oder N-Butyryl-N-methylamino.

Niederalkansulfonyl ist beispielsweise C_1 - C_8 -Alkansulfonyl, insbesondere C_1 - C_4 -Alkansulfonyl, wie Methansulfonyl, Ethansulfonyl, Propansulfonyl, Propan-2-sulfonyl, Butansulfonyl, 2-Methylpropansulfonyl, Butan-2-sulfonyl oder 2,2-Dimethylethansulfonyl.

Niederalkenyl ist beispielsweise C_2 - C_8 -Alkenyl, insbesondere C_3 - C_5 -Alkenyl, wie Allyl.

N-Niederalkenylcarbamoyl ist beispielsweise N- C_2 - C_8 -Alkenylcarbamoyl, insbesondere N- C_3 - C_5 -Alkenylcarbamoyl, wie Allylcarbamoyl.

Niederalkenyloxy ist beispielsweise C_2 - C_8 -Alkenyloxy insbesondere C_3 - C_5 -Alkenyloxy wie Allyloxy oder Methallyloxy.

N-Niederalkenylcarbamoyl ist beispielsweise N- C_2 - C_8 -Alkenylcarbamoyl, insbesondere N- C_3 - C_5 -Alkenylcarbamoyl, wie N-Allylcarbamoyl oder N-Methallylcarbamoyl.

Niederalkenyloxy-carbonylamino ist beispielsweise C_2 - C_8 -Alkenyloxy-carbonylamino, insbesondere C_3 - C_5 -Alkenyloxy-carbonylamino, wie Allyloxy-carbonylamino oder Methallyloxy-carbonylamino.

Niederalkenyloxyniederalkyl ist beispielsweise C_2 - C_8 -Alkenyloxy- C_1 - C_4 -alkyl, insbesondere C_3 - C_5 -Alkenyloxy- C_1 - C_4 -alkyl, wie Allyloxy- C_1 - C_4 -alkyl, insbesondere Allyloxymethyl.

Niederalkinyl ist beispielsweise C_3 - C_8 -Alkinyl, insbesondere C_3 - C_5 -Alkinyl, wie Propargyl.

Niederalkinyloxy ist beispielsweise C_3 - C_8 -Alkinyloxy insbesondere C_3 - C_5 -Alkinyloxy wie Propargyloxy.

Niederalkoxy ist beispielsweise C_1 - C_8 -Alkoxy insbesondere C_1 - C_4 -Alkoxy wie Methoxy Ethoxy, Propyloxy, Isopropyloxy, Butyloxy, Isobutyloxy, Sekundärbutyloxy oder Tertiärbutyloxy kann aber auch eine C_5 - C_8 -Alkoxy-, wie Pentyloxy-, Hexyloxy- oder Heptyloxygruppe sein.

Niederalkoxycarbonyl ist beispielsweise C_1 - C_8 -Alkoxycarbonyl, insbesondere C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl, wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propyloxycarbonyl,

Isopropoxyloxycarbonyl, Butyloxyloxycarbonyl, Isobutyloxyloxycarbonyl, Sekundärbutyloxyloxycarbonyl oder Tertiärbutyloxyloxycarbonyl.

Niederalkoxyloxycarbonylamino ist beispielsweise C₁-C₈-Alkoxyloxycarbonylamino, insbesondere C₁-C₄-Alkoxyloxycarbonylamino, wie Methoxyloxycarbonylamino, Ethoxyloxycarbonylamino, Propoxyloxycarbonylamino, Isopropoxyloxycarbonylamino oder Butyloxyloxycarbonylamino.

Niederalkoxyloxycarbonylaminoniederalkyl ist beispielsweise C₁-C₈-Alkoxyloxycarbonylamino-C₁-C₄-alkyl, insbesondere C₁-C₄-Alkoxyloxycarbonylamino-C₁-C₄-alkyl, wie Methoxyloxycarbonylamino-C₁-C₄-alkyl, Ethoxyloxycarbonylamino-C₁-C₄-alkyl, Propoxyloxycarbonylamino-C₁-C₄-alkyl, Isopropoxyloxycarbonylamino-C₁-C₄-alkyl, Butyloxyloxycarbonylamino-C₁-C₄-alkyl, Isobutyloxyloxycarbonylamino-C₁-C₄-alkyl, Sekundärbutyloxyloxycarbonylamino-C₁-C₄-alkyl oder Tertiärbutyloxyloxycarbonyl-amino-C₁-C₄-alkyl, wobei C₁-C₄-Alkyl beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl bedeutet, wie Ethoxyloxycarbonylaminomethyl.

Niederalkoxyloxycarbonylniederalkyl ist beispielsweise C₁-C₈-Alkoxyloxycarbonyl-C₁-C₄-alkyl, insbesondere C₁-C₄-Alkoxyloxycarbonyl-C₁-C₄-alkyl, wie Methoxyloxycarbonyl-C₁-C₄-alkyl, Ethoxyloxycarbonyl-C₁-C₄-alkyl, Propoxyloxycarbonyl-C₁-C₄-alkyl, Isopropoxyloxycarbonyl-C₁-C₄-alkyl, Butyloxyloxycarbonyl-C₁-C₄-alkyl, Isobutyloxyloxycarbonyl-C₁-C₄-alkyl, Sekundärbutyloxyloxycarbonyl-C₁-C₄-alkyl oder Tertiärbutyloxyloxycarbonyl-C₁-C₄-alkyl, wobei C₁-C₄-Alkyl beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl bedeutet, z.B. Methoxyloxycarbonylmethyl oder Ethoxyloxycarbonylmethyl.

Niederalkoxyloxycarbonylniederalkylamino ist beispielsweise C₁-C₈-Alkoxyloxycarbonyl-C₁-C₄-alkylamino, insbesondere C₁-C₄-Alkoxyloxycarbonyl-C₁-C₄-alkylamino, wie Methoxyloxycarbonyl-C₁-C₄-alkylamino, Ethoxyloxycarbonyl-C₁-C₄-alkylamino, Propoxyloxycarbonyl-C₁-C₄-alkylamino, Isopropoxyloxycarbonyl-C₁-C₄-alkylamino, Butyloxyloxycarbonyl-C₁-C₄-alkylamino, Isobutyloxyloxycarbonyl-C₁-C₄-alkylamino, Sekundärbutyloxyloxycarbonyl-C₁-C₄-alkylamino oder Tertiärbutyloxyloxycarbonyl-C₁-C₄-alkylamino, wobei C₁-C₄-Alkyl beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl bedeutet.

N-(Niederalkoxyloxycarbonylniederalkyl)carbamoyl ist beispielsweise N-(C₁-C₈-Alkoxyloxycarbonyl-C₁-C₄-alkyl)carbamoyl, insbesondere N-(C₁-C₄-Alkoxyloxycarbonyl-C₁-C₄-alkyl)carbamoyl, wie N-(Methoxyloxycarbonyl-C₁-C₄-alkyl)carbamoyl, N-(Ethoxyloxycarbonyl-C₁-C₄-alkyl)carbamoyl, N-(Propoxyloxycarbonyl-C₁-C₄-alkyl)carbamoyl, N-(Isopropoxyloxycarbonyl-C₁-C₄-alkyl)carbamoyl, N-(Butyloxyloxycarbonyl-C₁-C₄-alkyl)carbamoyl oder N-(Tertiärbutyloxyloxycarbonyl-C₁-C₄-alkyl)carbamoyl, wobei C₁-C₄-Alkyl beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl bedeutet, insbesondere N-(Methoxy- oder Ethoxyloxycarbonylmethyl)carbamoyl.

Niederalkoxyloxycarbonyloxyloxyniederalkyl ist beispielsweise C₁-C₈-Alkoxyloxycarbonyloxy-C₁-C₄-alkyl, insbesondere C₁-C₄-Alkoxyloxycarbonyloxy-C₁-C₄-alkyl, wie Methoxyloxycarbonyloxy-C₁-C₄-alkyl, Ethoxyloxycarbonyloxy-C₁-C₄-alkyl, Propoxyloxycarbonyloxy-C₁-C₄-alkyl, Isopropoxyloxycarbonyloxy-C₁-C₄-alkyl, Butyloxyloxycarbonyloxy-C₁-C₄-alkyl, oder Tertiärbutyloxyloxycarbonyloxy-C₁-C₄-alkyl,

wobei C₁-C₄-Alkyl beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl bedeutet, insbesondere Propyloxycarbonyloxymethyl.

N-Niederalkoxycarbonyl-N-niederalkyl-amino ist beispielsweise C₁-C₈-Alkoxycarbonyl-N-C₁-C₄-alkyl-amino, insbesondere C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-N-C₁-C₄-alkyl-amino, wie Methoxycarbonyl-N-C₁-C₄-alkyl-amino, Ethoxycarbonyl-N-C₁-C₄-alkyl-amino, Propyloxycarbonyl-N-C₁-C₄-alkyl-amino, Isopropyloxycarbonyl-N-C₁-C₄-alkyl-amino, Butyloxycarbonyl-N-C₁-C₄-alkyl-amino, oder Tertiärbutyloxycarbonyl-N-C₁-C₄-alkyl-amino, wobei C₁-C₄-Alkyl beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl bedeutet, insbesondere N-(Methoxy- oder Ethoxycarbonyl)-N-amino.

Niederalkoxyiminoniederalkyl ist beispielsweise C₁-C₄-Alkoxyimino-C₁-C₄-alkyl, wie Methoxyimino-C₁-C₄-alkyl, Ethoxyimino-C₁-C₄-alkyl, Propyloxyimino-C₁-C₄-alkyl oder Butyloxyimino-C₁-C₄-alkyl, wobei C₁-C₄-Alkyl beispielsweise Methyl oder Ethyl bedeutet, insbesondere Methoxyiminomethyl, Ethoxyiminomethyl oder Propyloxyiminomethyl.

Niederalkoxyniederalkanoylamino ist beispielsweise C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkanoylamino, wie Methoxy-C₁-C₄-alkanoylamino, Ethoxy-C₁-C₄-alkanoylamino, Propyloxy-C₁-C₄-alkanoylamino, Isopropyloxy-C₁-C₄-alkanoylamino oder Butyloxy-C₁-C₄-alkanoylamino, wobei C₁-C₄-Alkanoyl beispielsweise Acetyl, Propionyl oder Butyryl bedeutet.

Niederalkoxyniederalkenyl ist beispielsweise C₁-C₄-Alkoxy-C₃-C₅-alkenyl, wie Methoxy-C₃-C₅-alkenyl, Ethoxy-C₃-C₅-alkenyl, Propyloxy-C₃-C₅-alkenyl, Isopropyloxy-C₃-C₅-alkenyl oder Butyloxy-C₃-C₅-alkenyl, wobei C₃-C₅-Alkenyl beispielsweise Allyl oder Methallyl bedeutet, insbesondere 3-Ethoxyallyl.

Niederalkoxyniederalkoxy ist beispielsweise C₁-C₈-Alkoxy-C₁-C₄-alkoxy insbesondere C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkoxy wie Methoxy-C₁-C₄-alkoxy, Ethoxy-C₁-C₄-alkoxy Propyloxy-C₁-C₄-alkoxy Isopropyloxy-C₁-C₄-alkoxy, Butyloxy-C₁-C₄-alkoxy, Isobutyloxy-C₁-C₄-alkoxy Sekundärbutyloxy-C₁-C₄-alkoxy oder Tertiärbutyloxy-C₁-C₄-alkoxy wobei C₁-C₄-Alkoxy beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propyloxy oder Butyloxy bedeutet, insbesondere Methoxy- oder Ethoxymethoxy oder 2-(Methoxy)- oder 2-(Ethoxy)ethoxy

Niederalkoxyniederalkoxycarbonylamino ist beispielsweise C₁-C₇-Alkoxy-C₁-C₄-alkoxycarbonylamino, insbesondere C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkoxycarbonylamino, wie Methoxy-C₁-C₄-alkoxycarbonylamino, Ethoxy-C₁-C₄-alkoxycarbonylamino, Propyloxy-C₁-C₄-alkoxycarbonylamino, Isopropyloxy-C₁-C₄-alkoxycarbonylamino, Butyloxy-C₁-C₄-alkoxycarbonylamino, Isobutyloxy-C₁-C₄-alkoxycarbonylamino, Sekundärbutyloxy-C₁-C₄-alkoxycarbonylamino oder Tertiärbutyloxy-C₁-C₄-alkoxycarbonylamino, wobei C₁-C₄-Alkoxy beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propyloxy oder Butyloxy bedeutet, insbesondere N-(2-Ethoxyethoxycarbonyl)amino.

Niederalkoxyniederalkoxyniederalkyl ist beispielsweise C_1 - C_8 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, insbesondere C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, wie Methoxy- C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, Ethoxy- C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, Propyloxy- C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, Isopropyloxy- C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl oder Butyloxy- C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, wobei C_1 - C_4 -Alkoxy beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propyloxy oder Butyloxy und C_1 - C_4 -Alkyl beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl bedeutet, insbesondere 2-Methoxyethoxymethyl.

Niederalkoxyniederalkyl ist beispielsweise C_1 - C_8 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, insbesondere C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, wie Methoxy- C_1 - C_4 -alkyl, Ethoxy- C_1 - C_4 -alkyl, Propyloxy- C_1 - C_4 -alkyl, Isopropyloxy- C_1 - C_4 -alkyl, Butyloxy- C_1 - C_4 -alkyl, Isobutyloxy- C_1 - C_4 -alkyl, Sekundärbutyloxy- C_1 - C_4 -alkyl oder Tertiärbutyloxy- C_1 - C_4 -alkyl, wobei C_1 - C_4 -Alkyl beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl bedeutet, insbesondere Ethoxymethyl.

N-Niederalkoxyniederalkylcarbamoyl ist beispielsweise N- C_1 - C_8 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkylcarbamoyl, insbesondere C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkylcarbamoyl, wie Methoxy- C_1 - C_4 -alkylcarbamoyl, Ethoxy- C_1 - C_4 -alkylcarbamoyl, Propyloxy- C_1 - C_4 -alkylcarbamoyl, Isopropyloxy- C_1 - C_4 -alkylcarbamoyl, Butyloxy- C_1 - C_4 -alkylcarbamoyl, Isobutyloxy- C_1 - C_4 -alkylcarbamoyl, Sekundärbutyloxy- C_1 - C_4 -alkyl oder Tertiärbutyloxy- C_1 - C_4 -alkylcarbamoyl, wobei C_1 - C_4 -Alkyl beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl bedeutet, insbesondere N-(2-Propyloxyethyl)carbamoyl.

Niederalkyl ist verzweigt oder unverzweigt und bedeutet beispielsweise C_1 - C_8 -Alkyl, insbesondere C_1 - C_4 -Alkyl, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, Sekundärbutyl, Tertiärbutyl, n-Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Tertiärpentyl, n-Hexyl, Isohexyl oder n-Heptyl.

N-Niederalkylamino ist beispielsweise N- C_1 - C_8 -Alkylamino, insbesondere C_1 - C_4 -Alkylamino, wie Methylamino, Ethylamino, Propylamino, Butylamino, Isobutylamino, Sekundärbutylamino oder Tertiärbutylamino.

N,N-Diniederalkylamino ist beispielsweise N,N-Di- C_1 - C_4 -alkylamino, wie N,N-Dimethylamino, N,N-Diethylamino, N,N-Dipropylamino, N-Methyl-N-ethyl-amino oder N-Methyl-N-propylamino.

N-Niederalkylaminoniederalkyl ist beispielsweise N- C_1 - C_4 -Alkylamino- C_1 - C_4 -alkyl, wie N-Methylamino- C_1 - C_4 -alkyl, N-Ethylamino- C_1 - C_4 -alkyl, N-Propylamino- C_1 - C_4 -alkyl oder N-Butylamino- C_1 - C_4 -alkyl, wobei C_1 - C_4 -Alkyl beispielsweise Methyl oder Ethyl bedeutet, insbesondere N-Methylaminomethyl, N-Ethylaminomethyl oder N-Propylaminomethyl.

N-Niederalkylcarbamoyl ist beispielsweise N- C_1 - C_4 -Alkylcarbamoyl, wie N-Methylcarbamoyl, N-Ethylcarbamoyl, N-Propylcarbamoyl oder N-Butylcarbamoyl.

N-Niederalkylcarbamoylamino ist beispielsweise N-C₁-C₄-Alkylcarbamoylamino, wie N-Methylcarbamoylamino, N-Ethylcarbamoylamino, N-Propylcarbamoylamino oder N-Butylcarbamoylamino.

N-Niederalkylcarbamoylniederalkoxy ist beispielsweise N-C₁-C₄-Alkylcarbamoyl-C₁-C₄-alkoxy wie N-Methylcarbamoyl-C₁-C₄-alkoxy, N-Ethylcarbamoyl-C₁-C₄-alkoxy, N-Propylcarbamoyl-C₁-C₄-alkoxy oder N-Butylcarbamoyl-C₁-C₄-alkoxy, wobei C₁-C₄-Alkoxy beispielsweise Methoxy oder Ethoxy bedeutet, insbesondere N-Methylcarbamoylmethoxy, N-Ethylcarbamoylmethoxy, 2-(N-Methylcarbamoyl)ethoxy oder N-Propylcarbamoylmethoxy.

N-Niederalkylcarbamoyloxy ist beispielsweise N-C₁-C₄-Alkylcarbamoyloxy, wie N-Methylcarbamoyloxy, N-Ethylcarbamoyloxy, N-Propylcarbamoyloxy oder N-Butylcarbamoyloxy.

N-Phenyl-N-(niederalkoxyniederalkyl)-amino ist beispielsweise N-Phenyl-N(C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl)-amino, wie N-Phenyl-N-(methoxy-C₁-C₄-alkyl)-amino, N-Phenyl-N-(ethoxy-C₁-C₄-alkyl)-amino, N-Phenyl-N-(propyloxy-C₁-C₄-alkyl)-amino, N-Phenyl-N-(isopropyloxy-C₁-C₄-alkyl)-amino oder N-Phenyl-N-(butyloxy-C₁-C₄-alkyl)amino, wobei C₁-C₄-Alkyl beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl bedeutet, insbesondere N-Phenyl-N-(ethoxymethyl)amino.

N-Phenyl-N-niederalkyl-amino ist beispielsweise N-Phenyl-N-C₁-C₄-alkyl-amino, wie N-Phenyl-N-methyl-amino, N-Phenyl-N-ethyl-amino, N-Phenyl-N-propyl-amino, N-Phenyl-N-isopropyl-amino oder N-Phenyl-N-butyl-amino, insbesondere N-Phenyl-N-methyl-amino.

N-Phenyl-N-(phenylniederalkyl)-amino ist beispielsweise N-Phenyl-N-(phenyl-C₁-C₄-alkyl)-amino, wie N-Phenyl-N-benzyl-amino, N-Phenyl-N-(2-phenylethyl)-amino, N-Phenyl-N-(3-phenylpropyl)-amino oder N-Phenyl-N-(4-phenylbutyl)-amino, insbesondere N-Phenyl-N-(2-phenylethyl)-amino.

Niederalkanphosphono ist beispielsweise C₁-C₈-Alkanphosphono, insbesondere C₁-C₄-Alkanphosphono, wie Methanphosphono, Ethanphosphono, Propanphosphono, Propan-2-phosphono, Butanphosphono, 2-Methylpropan-phosphono, Butan-2-phosphono oder 2,2-Dimethylethanphosphono.

Niederalkylthioniederalkoxy ist beispielsweise C₁-C₈-Alkylthio-C₁-C₄-alkoxy, insbesondere C₁-C₄-Alkylthio-C₁-C₄-alkoxy, wie Methylthio-C₁-C₄-alkoxy, Ethylthio-C₁-C₄-alkoxy, Propylthio-C₁-C₄-alkoxy, Isopropylthio-C₁-C₄-alkoxy, Butylthio-C₁-C₄-alkoxy, Isobutylthio-C₁-C₄-alkoxy, Sekundärbutylthio-C₁-C₄-alkoxy oder Tertiärbutylthio-C₁-C₄-alkoxy wobei C₁-C₄-Alkoxy beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propyloxy oder Butyloxy bedeutet, insbesondere Methylthio- oder Ethylthiomethoxy, 2-(Methylthio)- oder 2-(Methylthio)ethoxy.

Niederalkylthioniederalkoxyniederalkyl ist beispielsweise C₁-C₈-Alkylthio-C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, insbesondere C₁-C₄-Alkylthio-C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, wie Methylthio-C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, Ethylthio-C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, Propylthio-C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl,

Isopropylthio- C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl oder Butylthio- C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, wobei C_1 - C_4 -Alkoxy beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propyloxy oder Butyloxy und C_1 - C_4 -Alkyl beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl bedeutet, insbesondere 2-Methylthioethoxymethyl.

N,N-Diniederalkylaminoniederalkyl ist beispielsweise N,N-Di- C_1 - C_4 -alkylamino- C_1 - C_4 -alkyl, wie N,N-Dimethyl-amino- C_1 - C_4 -alkyl, N,N-Diethylamino- C_1 - C_4 -alkyl, N,N-Dipropylamino- C_1 - C_4 -alkyl, N-Methyl-N-ethyl-amino oder N-Methyl-N-propylamino.

N,N-Diniederalkylcarbamoyle ist beispielsweise N,N-Di- C_1 - C_4 -alkylcarbamoyle, wie N,N-Dimethylcarbamoyle, N,N-Diethylcarbamoyle, N,N-Dipropylcarbamoyle, N-Methyl-N-ethylcarbamoyle oder N-Methyl-N-propyl-carbamoyle.

N,N-Diniederalkylcarbamoyleamino ist beispielsweise N,N-Di- C_1 - C_4 -alkylcarbamoyleamino, wie N,N-Dimethylcarbamoyleamino, N,N-Diethylcarbamoyleamino, N,N-Dipropylcarbamoyleamino, N-Methyl-N-ethyl-carbamoyleamino oder N-Methyl-N-propyl-carbamoyleamino.

N,N-Diniederalkylcarbamoyleoxy ist beispielsweise N,N-Di- C_1 - C_4 -alkylcarbamoyleoxy, wie N,N-Dimethylcarbamoyleoxy, N,N-Diethylcarbamoyleoxy, N,N-Dipropylcarbamoyleoxy, N-Methyl-N-ethyl-carbamoyleoxy oder N-Methyl-N-propyl-carbamoyleoxy.

N,N-DiniederalkylcarbamoyleNiederalkoxy ist beispielsweise N,N-Dimethylcarbamoyle- C_1 - C_4 -alkoxy, N,N-Diethylcarbamoyle- C_1 - C_4 -alkoxy, N,N-Dipropylcarbamoyle- C_1 - C_4 -alkoxy, N-Methyl-N-ethyl-carbamoyle- C_1 - C_4 -alkoxy oder N-Methyl-N-propylcarbamoyle- C_1 - C_4 -alkoxy, wobei C_1 - C_4 -Alkoxy beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propyloxy oder Butyloxy bedeutet, insbesondere N,N-Dimethylcarbamoylemethoxy.

N,N-Niederalkylenamino weist beispielsweise 3 bis 8, insbesondere 5 bis 7, Ringglieder auf und ist beispielsweise 5- oder 6-gliedriges N,N-Niederalkylenamino, wie Pyrrolidino.

Piperidino oder Hexahydroazepino.

N,N-Niederalkylenaminoniederalkyl weist beispielsweise 3 bis 8, insbesondere 5 bis 7, Ringglieder auf und ist beispielsweise Pyrrolidino- C_1 - C_4 -alkyl oder Piperidino- C_1 - C_4 -alkyl, wobei C_1 - C_4 -Alkyl beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl bedeutet, insbesondere Piperidinomethyl..

N,N-(1-Oxoniederalkylen)amino weist beispielsweise 3 bis 8, insbesondere 5 bis 7, Ringglieder auf und ist beispielsweise 5- oder 6-gliedriges N,N-(1-Oxoniederalkylen)amino, wie 2-Oxopyrrolidin-1-yl.

N,N-(1-Oxo-2-oxa-niederalkylen)amino weist beispielsweise 3 bis 8, insbesondere 5 bis 7, Ringglieder auf und ist so beispielsweise 5- oder 6-gliedriges N,N-(1-Oxo-2-oxa-niederalkylen)amino, wie 2-Oxo-oxazolidin-3-yl.

N,N-(Azaniederalkylen)amino weist beispielsweise 3 bis 8, insbesondere 5 bis 7, Ringglieder auf und ist beispielsweise 5- oder 6-gliedriges N,N-(Azaniederalkylen)amino, wie Piperazino,

N'-(C₁-C₄-Alkyl)piperazino, wie N'-Methylpiperazino, oder N'-(C₁-C₄-Alkanoyl)piperazino, wie N'-Acetylpiperazino.

N,N-(Azaniederalkylenamino)niederalkyl weist beispielsweise 3 bis 8, insbesondere 5 bis 7, Ringglieder auf und ist beispielsweise 5- oder 6-gliedriges N,N-

(Azaniederalkylenamino)niederalkyl, wie Piperazino-C₁-C₄-alkyl, N'-(C₁-C₄-Alkyl)piperazino-C₁-C₄-alkyl, wie N'-Methylpiperazino-C₁-C₄-alkyl, oder N'-(C₁-C₄-Alkanoyl)piperazino-C₁-C₄-alkyl, wie N'-Acetylpiperazino-C₁-C₄-alkyl, wobei C₁-C₄-Alkyl beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl bedeutet, insbesondere N'-Methylpiperazinomethyl.

N,N-(Oxaniederalkylen)amino weist beispielsweise 3 bis 8, insbesondere 5 bis 7, Ringglieder auf und ist beispielsweise 5- oder 6-gliedriges N,N-(Oxaniederalkylen)amino, wie Morpholino.

N,N-(Oxaniederalkylenamino)niederalkyl weist beispielsweise 3 bis 8, insbesondere 5 bis 7, Ringglieder auf und ist 5- oder 6-gliedriges N,N-(Oxaniederalkylenamino)niederalkyl, wie Morpholino-C₁-C₄-alkyl, wobei C₁-C₄-Alkyl beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl bedeutet, insbesondere Morpholinomethyl.

N,N-(Thianiederalkylen)amino weist beispielsweise 3 bis 8, insbesondere 5 bis 7, Ringglieder auf und ist beispielsweise 5- oder 6-gliedriges N,N-(Thianiederalkylen)amino, wie Thiomorpholino oder S,S-Dioxythiomorpholino.

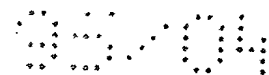
N,N-(Thianiederalkylenamino)niederalkyl weist beispielsweise 3 bis 8, insbesondere 5 bis 7, Ringglieder auf und ist beispielsweise 5- oder 6-gliedriges N,N-(Thianiederalkylenamino)niederalkyl, wie Thiomorpholino-C₁-C₄-alkyl oder S,S-Dioxythiomorpholino-C₁-C₄-alkyl, wobei C₁-C₄-Alkyl beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl bedeutet, insbesondere Thiomorpholinomethyl.

N,N-(2-Oxoniederalkylen)amino weist beispielsweise 3 bis 8, insbesondere 5 bis 7, Ringglieder auf und ist beispielsweise 2-Oxopyrrolidino.

N-Carboxyniederalkylcarbamoyl ist beispielsweise N-Carboxy-C₁-C₄-alkylcarbamoyl, wie N-Carboxymethylcarbamoyl, N-(2-Carboxyethyl)carbamoyl oder N-(3-Carboxypropyl)carbamoyl.

N-Cycloalkylcarbamoyl ist beispielsweise N-C₃-C₇-Cycloalkylcarbamoyl wie Cyclopropyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylcarbamoyl, insbesondere N-Cyclopropylcarbamoyl.

N-Cycloalkylniederalkylcarbamoyl ist beispielsweise N-(C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl)carbamoyl wie N-(Cyclopropyl-C₁-C₄-alkyl)carbamoyl, N-(Cyclopentyl-C₁-C₄-alkyl)carbamoyl oder N-(Cyclohexyl-C₁-C₄-alkyl)carbamoyl, insbesondere N-(Cyclopropylmethyl)carbamoyl.



N-Hydroxyniederalkylcarbamoyle ist beispielsweise N-Hydroxy-C₁-C₄-alkylcarbamoyle, wie N-Hydroxymethylcarbamoyle, N-(2-Hydroxyethyl)carbamoyle, N-(3-Hydroxypropyl)carbamoyle oder N-(4-Hydroxybutyl)carbamoyle, insbesondere N-(2-Hydroxyethyl)carbamoyle.

Phenylniederalkoxycarbonyl ist beispielsweise Phenyl-C₁-C₇-alkoxycarbonyl, insbesondere Phenyl-C₁-C₄-alkoxycarbonyl, wobei C₁-C₄-Alkyl beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl bedeutet, wie Benzyloxycarbonyl.

Phenylniederalkoxycarbonyloxyniederalkyl ist beispielsweise Phenyl-C₁-C₈-alkoxycarbonyloxy-C₁-C₄-alkyl, insbesondere Phenyl-C₁-C₄-alkoxycarbonyloxy-C₁-C₄-alkyl, wobei C₁-C₄-Alkyl jeweils beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl bedeutet, wie Benzyloxycarbonyloxymethyl.

Phenylniederalkanoyl ist beispielsweise Phenyl-C₁-C₄-alkanoyl, wobei C₁-C₄-Alkanoyl beispielsweise Acetyl bedeutet, insbesondere Phenylacetyl.

Phenylniederalkyl ist beispielsweise Phenyl-C₁-C₈-alkyl, insbesondere Phenyl-C₁-C₄-alkyl, wobei C₁-C₄-Alkyl beispielsweise Methyl bedeutet, insbesondere Benzyl oder 2-Phenethyl.

Phenyloxyniederalkyl ist beispielsweise Phenyloxy-C₁-C₇-alkyl, insbesondere Phenyloxy-C₁-C₄-alkyl, wobei C₁-C₄-Alkyl beispielsweise Methyl bedeutet, insbesondere Benzyloxy oder 2-Phenethoxy.

Polyhalogenniederalkyl ist beispielsweise Di-, Tri- oder Tetrahalogen-C₁-C₄-alkyl, wie Trifluormethyl.

Pyridylniederalkyl ist beispielsweise Pyridyl-C₁-C₄-alkyl, insbesondere Pyrid-2-yl-C₁-C₄-alkyl, wobei C₁-C₄-Alkyl beispielsweise Methyl bedeutet, insbesondere Pyrid-2-ylmethyl oder 2-(Pyrid-2-yl)ethyl.

Salze von Verbindungen mit salzbildenden Gruppen sind insbesondere Säureadditionssalze, Salze mit Basen oder bei Vorliegen mehrerer salzbildender Gruppen gegebenenfalls auch Mischsalze oder innere Salze. Salze sind in erster Linie die pharmazeutisch verwendbaren oder nicht-toxischen Salze von Verbindungen der Formel I.

Solche Salze werden beispielsweise von Verbindungen der Formel I mit einer sauren Gruppe, z.B. einer Carboxy- oder Sulfogruppe, gebildet und sind beispielsweise deren Salze mit geeigneten Basen, wie nicht-toxische, von Metallen der Gruppe Ia, Ib, IIa und IIb des Periodensystems der Elemente abgeleitete Metallsalze, z.B. Alkalimetall-, insbesondere Lithium-, Natrium- oder Kaliumsalze, Erdalkalimetallsalze, beispielsweise Magnesium- oder Calciumsalze, ferner Zinksalze oder Ammoniumsalze, auch solche Salze, welche mit organischen Aminen, wie gegebenenfalls durch Hydroxy substituierten Mono-, Di oder Trialkylaminen, insbesondere Mono-, Di- oder Triniederalkylaminen, oder mit quaternären



Ammoniumbasen gebildet werden, z.B. Methyl-, Ethyl-, Diethyl- oder Triethylamin, Mono-, Bis- oder Tris-(2-hydroxyniederalkyl)-aminen, wie Ethanol-, Diethanol- oder Triethanolamin, Tris-(hydroxymethyl)-methylamin oder 2-Hydroxytert.-butylamin, N,N-Diniederalkyl-N-(hydroxyniederalkyl)-aminen, wie N,N-Dimethyl-N-(2-hydroxyethyl)-amin, oder N-Methyl-D-glucamin, oder quaternären Ammoniumhydroxiden, wie Tetrabutylammoniumhydroxid. Die Verbindungen der Formel I mit einer basischen Gruppe, z.B. einer Aminogruppe, können Säureadditionssalze bilden, z.B. mit geeigneten anorganischen Säuren, z.B.

Halogenwasserstoffsäure, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure unter Ersatz eines oder beider Protonen, Phosphorsäure unter Ersatz eines oder mehrerer Protonen, z.B. ortho-Phosphorsäure oder meta-Phosphorsäure, oder Pyrophosphorsäure unter Ersatz eines oder mehrerer Protonen, oder mit organischen Carbon-, Sulfon-, Sulfo- oder Phosphonsäuren oder N-substituierter Sulfaminsäuren, z.B. Essigsäure, Propionsäure, Glykolsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Hydroxymaleinsäure, Methylmaleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Glucuronsäure, Glucarsäure, Glucuronsäure, Zitronensäure, Benzoesäure, Zimtsäure, Mandelsäure, Salicylsäure, 4-Aminosalicylsäure, 2-Phenoxybenzoesäure, 2-Acetoxybenzoesäure, Embonsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, ferner Aminosäuren, wie z.B. den weiter vorn genannten alpha-Aminosäuren, sowie Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Ethan-1,2-disulfonsäure, Benzolsulfonsäure, 4-Methylbenzolsulfonsäure, Naphthalin-2-sulfonsäure, 2- oder 3-Phosphoglycerat, Glucose-6-Phosphat, N-Cyclohexylsulfaminsäure (unter Bildung der Cyclamate) oder mit anderen sauren organischen Verbindungen, wie Ascorbinsäure. Verbindungen der Formel I mit sauren und basischen Gruppen können auch innere Salze bilden.

Zur Isolierung und Reinigung können auch pharmazeutisch ungeeignete Salze Verwendung finden.

Die Erfindung betrifft beispielsweise Verbindungen der Formel I, worin

R₁ a) Wasserstoff bedeutet; oder

b) C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl-C₀-C₄-Alkyl oder Heteroaryl-C₀-C₄-Alkyl, welche Reste durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl, Halogen, Oxo, Trifluormethyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl substituiert sein können, bedeutet ;

R₂ a) C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl-C₀-C₄-Alkyl oder Heteroaryl-C₀-C₄-Alkyl, welche Reste durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl, Halogen, Oxo,



Trifluormethyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl substituiert sein können, bedeutet; oder

b) gemeinsam mit R₁ und dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 4-8-gliedrigen heterocyclischen Ring bedeutet, der ein zusätzliches N-, O- oder S-Atom oder eine –SO- oder –SO₂- Gruppe enthalten kann, wobei das zusätzliche N-Atom gegebenenfalls durch C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl-Reste substituiert sein kann, wobei dieser heterocyclische Ring Teil eines bicyclischen oder tricyclischen Ringsystems mit insgesamt bis zu 16 Gliedern sein kann und der zweite Ring auch ein N-, O- oder S-Atom oder eine –SO- oder –SO₂- Gruppe enthalten kann, wobei das N-Atom im zweiten Ring gegebenenfalls durch C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl-Reste substituiert sein kann und alle genannten Ringsysteme durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl, Halogen, Hydroxy, Oxo, Trifluormethyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxy-C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-Alkoxycarbonylamino, C₁-C₈-Alkylcarbonylamino, C₁-C₈-Alkylamino, N,N-Di-C₁-C₈-alkylamino, Aryl-C₀-C₄-Alkyl, Aryloxy-C₀-C₄-Alkyl, Aryl-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy, Aryloxy-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy, Heteroaryl-C₀-C₄-Alkyl, Heteroaryloxy-C₀-C₄-Alkyl, Heteroaryl-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy oder Heteroaryloxy-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy substituiert sein können;

R₃ Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl oder C₁-C₈-Alkanoyl ist,

R₄ Wasserstoff oder C₁-C₈-Alkyl ist,

R₅ unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₈-Alkyl bedeuten,

R₆ Sauerstoff ist,

R Arylamino, N-Aryl-N-(niederalkoxyniederalkyl)-amino, N-Aryl-N-arylniederalkyl-amino oder über ein Ringstickstoffatom gebundenes Heterocyclyl bedeutet, wobei das genannte Heterocyclyl außer dem Ringstickstoffatom, über das es gebunden ist, weitere Ringheteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff, durch Niederalkyl, Niederalkanoyl, Niederalkansulfonyl oder Niederalkoxycarbonyl substituiertem Stickstoff, Schwefel und mit 1 oder 2 Sauerstoffatomen verknüpftem Schwefel enthalten kann, und ihre Salze.

Die Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel I, worin R unsubstituiertes oder im Phenyl- oder Naphthylteil wie nachstehend angegeben substituiertes Anilino oder Naphthylamino, unsubstituiertes oder im Phenyl- oder Naphthylteil wie nachstehend angegeben substituiertes N-Phenyl- oder N-Naphthyl-N(niederalkoxyniederalkyl)-amino, unsubstituiertes oder im Phenyl- oder Naphthylteil wie nachstehend angegeben substituiertes N-Phenyl- oder N-Naphthyl-N-(niederalkyl)-amino oder über ein Ringstickstoffatom gebundenes, gegebenenfalls mit 1 oder 2 ankondensierten Phenyl- oder



Cycloalkylresten kondensiertes 5- bis 8-gliedriges Heterocyclyl bedeutet, welches 1 oder 2 weitere Ringheteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und gegebenenfalls oxydiertem Schwefel enthalten kann, wobei Phenyl, Naphthyl, und Phenyl- bzw. Naphthylreste als Bestandteil von Naphthylamino, N-Phenyl- oder N-Naphthyl-N-(niederalkoxyniederalkyl)-amino, N-Phenyl- oder N-Naphthyl-N-niederalkyl-amino, durch Niederalkyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Carbamoylniederalkoxy N-Niederalkylcarbamoylniederalkoxy, N-Niederalkylcarbamoyl, N,N-Diniederalkylcarbamoylniederalkoxy, Amino, N-Niederalkyl- oder N,N-Diniederalkylamino, Carboxy Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, Sulfamoyl, Niederalkansulfonyl, Halogen, Nitro, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, als Heteroatom enthaltend 1 Stickstoff-, Schwefel- oder Sauerstoffatom, 2 N-Atome, 1 N-Atom und 1 S-Atom oder 1 N-Atom und 1 O-Atom, wie Pyridyl, und/oder durch Cyano ein oder mehrfach, z.B. ein- oder zweifach substituiert und Reste R durch Niederalkyl, Niederalkanoyl, Niederalkoxycarbonyl oder Niederalkansulfonyl N-substituiert, durch Oxy S-mono- oder S,S-disubstituiert und/oder durch Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl, Niederalkoxyniederalkyl, Niederalkenyloxyniederalkyl, Naphthoxyniederalkyl, Phenylloxyniederalkyl, PhenylNiederalkoxyniederalkyl, Niederalkanoyloxyniederalkyl, Benzoyloxyniederalkyl, Niederalkoxycarbonyloxyniederalkyl, Phenylloxycarbonyloxyniederalkyl, PhenylNiederalkoxycarbonyloxyniederalkyl, Aminoniederalkyl, N-Niederalkylaminoniederalkyl, N,N-Diniederalkylaminoniederalkyl, Carbamoylniederalkyl, Niederalkanoylaminoniederalkyl, Benzoylaminoniederalkyl, Niederalkoxycarbonylaminoniederalkyl, Niederalkoxycarbonylniederalkyl, Niederalkoxyniederalkoxyniederalkyl, Niederalkylthioniederalkoxyniederalkyl, N-Niederalkoxyiminoniederalkyl, Cycloalkoxyniederalkyl, CycloalkylNiederalkoxyniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkenyloxy, Niederalkoxyniederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkinyloxy Niederalkanoyl, Oxo, Hydroxy, Niederalkoxy, Carbamoylniederalkoxy, N-Niederalkylcarbamoylniederalkoxy, N-Niederalkylcarbamoyloxy, N,N-Diniederalkylcarbamoyloxy, Niederalkoxyniederalkoxy, Niederalkylthioniederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Benzoyloxy, N-Niederalkylcarbamoyl, Amino, N-Niederalkylamino, N,N-Diniederalkylamino, Niederalkanoylamino, Benzoylamino, Cycloalkylcarbonylamino, CycloalkylNiederalkanoylamino, Niederalkoxycarbonylniederalkylamino, Niederalkenyloxycarbonylamino, Niederalkoxyniederalkoxycarbonylamino, Niederalkoxyniederalkanoylamino, N-Niederalkylcarbamoylamino, N,N-Diniederalkylcarbamoylamino, N-Niederalkanoyl-N-niederalkyl-amino, Niederalkoxycarbonylamino, N-Niederalkoxycarbonyl-N-niederalkylamino, N,N-Niederalkylenamino, N,N-(1-Oxoniederalkylen)amino, N,N-(1-Oxo-2-oxa-niederalkylen)amino, Carboxy Niederalkoxycarbonyl, PhenylNiederalkoxycarbonyl, Phenylloxycarbonyl,

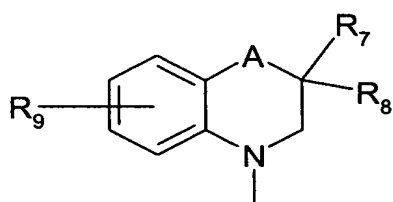
Pyrrolidinylcarbonyl, Piperidinylcarbonyl, Piperazinylcarbonyl, Morpholinylcarbonyl, Thiomorpholinylcarbonyl, S,S-Dioxothiomorpholin-4-ylcarbonyl, Cyano, Carbamoyl, N,N-Diniederalkylcarbamoyl, N-Niederalkenylcarbamoyl, N-Cycloalkylcarbamoyl, N-Cycloalkylniederalkylcarbamoyl, N-Hydroxyniederalkylcarbamoyl, N-Niederalkoxyniederalkylcarbamoyl, N-Carboxyniederalkylcarbamoyl, Carbamoylniederalkylcarbamoyl, Niederalkoxycarbonylniederalkylcarbamoyl, Phenyl, Dioxolan-2-yl, Oxazol-2-yl, Oxazolin-2-yl, Oxazolidin-2-yl, Nitro, Sulfamoyl, Niederalkansulfonyl, Phosphono, Niederalkanphosphono, Diniederalkylphosphono und/oder Halogen ein- oder zweifach C-substituiert sein können,.

Die Erfindung betrifft vor allem Verbindungen der Formel I, worin R unsubstituiertes oder im Phenyl- oder Naphthylteil durch C₁-C₄-Alkoxy wie Methoxy, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, wie Methoxy-, Ethoxy-, Isopropoxyoder Tertiärbutyloxycarbonyl, Carbamoyl-C₁-C₄-alkoxy wie Carbamoylmethoxy C₁-C₄-Alkanoylamino-C₁-C₄-alkyl, wie Formylaminomethyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonylamino-C₁-C₄-alkyl, wie Methoxycarbonylaminomethyl, Halogen und/oder gegebenenfalls N-oxidiertes Pyridyl, wie Pyrid-3-yl oder 1-Oxidopyrid-3-yl, mono- oder disubstituiertes Anilino, Naphthylamino, N-Phenyl-N-(C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl)-amino, wie N-Phenyl-N(ethoxymethyl)amino, oder N-Phenyl-N-(phenyl-C₁-C₄-alkyl)-amino, wie N-Phenyl-N-(2-phenylethyl)-amino, oder jeweils unsubstituiertes oder durch C₁-C₄-Alkyl, wie Methyl, Hydroxy-C₁-C₄-alkyl, wie Hydroxymethyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkyl, wie Methoxymethyl oder Propyloxymethyl, C₃-C₅-Alkenyloxy-C₁-C₄-alkyl, wie Allyloxymethyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, wie Methoxymethoxymethyl oder 2-Methoxyethoxymethyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonylamino-C₁-C₄-alkyl, wie Methoxy- oder Ethoxycarbonylaminomethyl, C₁-C₄-Alkoxyimino-C₁-C₄-alkyl, wie Methoxyiminomethyl, Ethoxyiminomethyl oder Propoxyiminomethyl, Carboxy, C₁-Cy-Alkoxycarbonyl, wie Methoxy-, Ethoxy-, Isopropoxy- oder Tertiärbutyloxycarbonyl, Cyano, Carbamoyl, N-C₁-C₈-Alkylcarbamoyl, wie N-Methyl- oder N-Butylcarbamoyl, N,N-Di-C₁-C₄-alkylcarbamoyl, wie N,N-Dimethylcarbamoyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkylcarbamoyl, wie N-(2-Propyloxyethyl)carbamoyl, N-Carboxy-C₁-C₄-alkylcarbamoyl, wie N-Carboxymethylcarbamoyl, Morpholinocarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy wie Propyloxy, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkoxy wie Methoxymethoxy oder 2-Methoxyethoxy C₁-Cy-Alkanoyloxy, wie Acetoxy Benzoyloxy C₁-C₄-Alkanoylamino, wie Acetylamino, C₁-Cy-Alkoxycarbonylamino, wie Methoxycarbonylamino, 3- bis 6-gliedriges Cycloalkylcarbonylamino, wie Cyclopropylcarbonylamino, N-C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkanoylamino, wie Methoxyacetyl-amino, N-C₁-C₄-Alkylcarbamoylamino, wie Methylcarbamoylamino, oder 5- oder 6-gliedriges N,N-(1-Oxoniederalkylen)amino oder N,N-(1-Oxo-2-oxa-niederalkylen)amino, wie 2-Oxopyrrolidin-1-yl oder 2-Oxo-oxazolidin-3-yl, C₁-

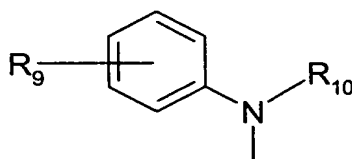


C₈-Alkanoyl, wie Acetyl, Oxo, Nitro, C₁-C₄-Alkansulfonyl, wie Methan- oder Ethansulfonyl, und/oder Halogen mono-, di- oder trisubstituiertes Pyrrolidino, Piperidino, Piperazino, Morpholino oder Thiomorpholino, Indolin-1-yl, Isoindolin-2-yl, 2,3-Dihydrobenzimidazol-1-yl, 1,2,3,4-Tetrahydrochinol-1-yl, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinol-2-yl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1,3-benzdiazin-1-yl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1,4-benzdiazin-1-yl, 3,4-Dihydro-2H-1,4-benzoxazin-4-yl, gegebenenfalls S,S-dioxydiertes 3,4-Dihydro-2H-1,3-benzthiazin-1-yl, 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-2H-1,4-benzoxazin-4-yl, 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-2H-1,4-benzthiazin-4-yl, 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-1-benz[6,7-b]azepin-1-yl oder 5,6-Dihydrophenanthridin-5-yl bedeutet

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I, worin R eine Gruppe der Formel



(Ia) oder



(Ib)

darstellt, in denen

A eine direkte Bindung, Methylen, Dimethylen, Imino, Oxy oder Thio darstellt, R₇ für C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkyl, wie Methoxy- oder Propyloxymethyl, C₃-C₅-Alkenyloxy-C₁-C₄-alkyl, wie Allyloxymethyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, wie Methoxymethoxymethyl oder 2-Methoxyethoxymethyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonylamino-C₁-C₄-alkyl, wie Methoxy- oder Ethoxycarbonylaminomethyl, C₁-C₄-Alkoxyimino-C₁-C₄-alkyl, wie Methoxyiminomethyl, Phenyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder Isopropylloxycarbonyl, Cyano, Carbamoyl, N-C₁-C₄-Alkylcarbamoyl, wie N-Methylcarbamoyl, N-Ethylcarbamoyl oder N-Butylcarbamoyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkylcarbamoyl, wie N-(2-Methoxyethyl)carbamoyl, C₁-C₄-Alkoxy wie Propyloxy, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkoxy wie Methoxymethoxy oder 2-Methoxyethoxy, C₁-C₈-Alkanoyloxy wie Acetoxy, Benzoyloxy, N-C₁-C₄-Alkylcarbamoylamino, wie N-Methylcarbamoylamino, C₁-C₄-Alkanoylamino, wie Acetylamino, C₁-Cy-Alkoxy-carbonylamino, wie Methoxycarbonylamino, 3- bis 3- bis 6-gliedriges Cycloalkylcarbonylamino, wie Cyclopropylcarbonylamino, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkanoylamino, wie Methoxyacetylamino, oder 5- oder 6-gliedriges N,N-(1-Oxoniederalkylen)amino oder N,N-(1-Oxo-2-oxa-niederalkylen)amino, wie 2-Oxopyrrolidin-1-

yl oder 2-Oxo-oxazolidin-3-yl, N-C₁-C₄-Alkylcarbamoylamino, wie Methyl-carbamoylamino, steht,

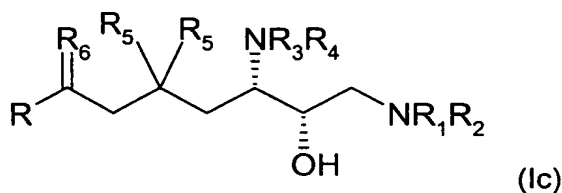
R₈ Wasserstoff ist, aber auch C₁-C₄-Alkyl, wie Methyl, bedeuten kann,

R₉ Wasserstoff oder Halogen ist und

R₁₀ C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkyl, wie Methoxy-C₁-C₄-alkyl, Ethoxy-C₁-C₄-alkyl, Propyloxy-C₁-C₄-alkyl, Isopropyloxy-C₁-C₄-alkyl, Butyloxy-C₁-C₄-alkyl, Isobutyloxy-C₁-C₄-alkyl,

Sekundärbutyloxy-C₁-C₄-alkyl oder Tertiärbutyloxy-C₁-C₄-alkyl darstellt, wobei C₁-C₄-Alkyl beispielsweise Ethyl, Propyl oder Butyl bedeutet, und insbesondere für 3-Methoxypropyl steht.

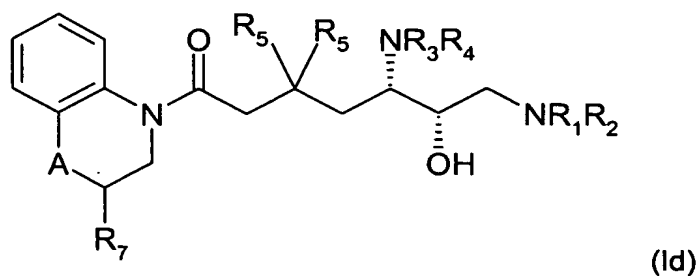
Besonders wirksam sind jeweils diejenigen Verbindungen der Formel I mit der in der Formel



gezeigten Stereotaxie (jeweils „S“) der Hauptkette. Die Erfindung betrifft jeweils vorzugsweise die Stereoisomeren von Verbindungen der Formel I mit der in der Formel Ic gezeigten Stereotaxie der Hauptkette, wobei die Variablen die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, und ihre Salze, insbesondere ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze.

Die Erfindung betrifft namentlich die in den Beispielen genannten Verbindungen der Formel I und ihre Salze, insbesondere ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze.

Die Erfindung betrifft in allererster Linie Verbindungen der Formel



worin

A Methylen, Oxy oder Thio darstellt,

R₁ a) Wasserstoff bedeutet; oder

b) C₁-C₈-Alkyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl bedeutet;

R₂ a) C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, Aryl-C₀-C₄-alkyl, welche Reste durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl oder Aryl substituiert sein können, bedeutet; oder

b) gemeinsam mit R₁ und dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, 4-8-gliedrigen, heterocyclischen Ring bedeutet, der ein zusätzliches N- oder O-Atom enthalten kann, wobei das zusätzliche N-Atom gegebenenfalls durch C₁-C₈-Alkyl oder C₁-C₈-Alkanoyl substituiert sein kann, wobei dieser heterocyclische Ring Teil eines bicyclischen oder tricyclischen Ringsystems mit insgesamt bis zu 16 Gliedern sein kann und der zweite Ring auch ein N- oder O-Atom enthalten kann, wobei das N-Atom des zweiten Ringes gegebenenfalls durch C₁-C₈-Alkyl oder C₁-C₈-Alkanoyl substituiert sein kann und alle genannten Ringsysteme durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl, Hydroxy, Oxo, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxy-C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-Alkylcarbonylamino oder Aryloxy-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy substituiert sein können;

R₃ Wasserstoff oder -(C=O)-C₁-C₄-Alkyl bedeutet;

R₄ Wasserstoff bedeutet;

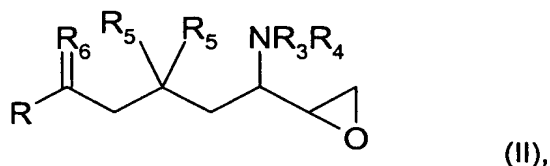
R₅, unabhängig voneinander, C₁-C₄-Alkyl, wie Methyl, bedeuten,

R₇ für C₁-C₄-Alkoxycarbonylamino, wie Methoxycarbonylamino, Ethoxycarbonylamino, Propyloxycarbonylamino, Isopropyloxycarbonylamino oder Butyloxycarbonylamino, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, wie Methoxy-C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, Ethoxy-C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, Propyloxy-C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, Isopropyloxy-C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl oder Butyloxy-C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, wobei C₁-C₄-Alkoxy beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propyloxy oder Butyloxy und C₁-C₄-Alkyl beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl bedeutet, insbesondere Methoxymethoxymethyl, 2-Methoxyethoxymethyl oder 3-Methoxypropyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkyl, wie Methoxy-C₁-C₄-alkyl, Ethoxy-C₁-C₄-alkyl, Propyloxy-C₁-C₄-alkyl, Isopropyloxy-C₁-C₄-alkyl, Butyloxy-C₁-C₄-alkyl, Isobutyloxy-C₁-C₄-alkyl, Sekundärbutyloxy-C₁-C₄-alkyl oder Tertiärbutyloxy-C₁-C₄-alkyl, wobei C₁-C₄-Alkyl beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl bedeutet, insbesondere Ethoxymethyl oder 2-Methoxyethyl, oder N-C₁-C₄-Alkylcarbonyl, wie N-Methylcarbonyl, N-Ethylcarbonyl, N-Propylcarbonyl oder N-Butylcarbonyl, darstellt, und ihre Salze, insbesondere ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze.

Die Verbindungen der Formel (I) können in analoger Weise zu aus der Literatur bekannten Herstellungsverfahren hergestellt werden. Die Ausgangsmaterialien zur Durchführung der

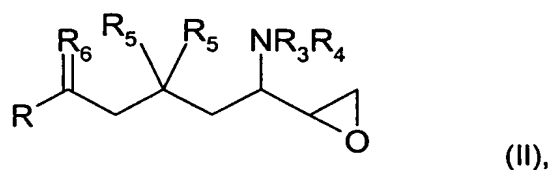
Herstellungsverfahren werden beispielsweise in EP 0702004 beschrieben. Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I und Salze von solchen Verbindungen mit mindestens einer salzbildenden Gruppe werden nach an sich bekannten Verfahren erhalten, z.B. indem man

a) eine Verbindung der Formel II



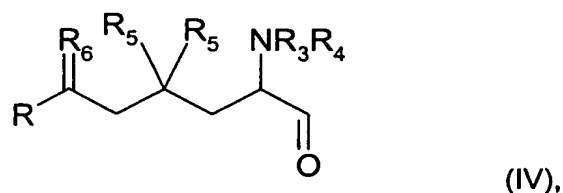
worin R, R₃, R₄, R₅ und R₆ die oben genannten Bedeutungen haben, oder ein Salz davon mit einer Verbindung der Formel R₁R₂NH (III), worin R₁ und R₂ die oben genannten Bedeutungen haben, kondensiert, wobei in den Reaktionskomponenten vorhandene freie funktionelle Gruppen mit Ausnahme der an der Reaktion teilnehmenden Gruppen in geschützter Form vorliegen, und vorhandene Schutzgruppen abspaltet oder

b) eine Verbindung der Formel II



worin R, R₃, R₄, R₅ und R₆ die oben genannten Bedeutungen haben, oder ein Salz davon mit einem Azid kondensiert, die Azidogruppe zu Amino reduziert und dann die Aminogruppe mono- oder dialkyliert und/oder mono- oder diacyliert wobei in den Reaktionskomponenten vorhandene freie funktionelle Gruppen mit Ausnahme der an der Reaktion teilnehmenden Gruppen in geschützter Form vorliegen, und vorhandene Schutzgruppen abspaltet oder

c) eine Verbindung der Formel IV





worin R, R₃, R₄, R₅ und R₆ die oben genannten Bedeutungen haben, oder ein Salz davon mit Cyanid oder Nitromethan kondensiert, die Nitrilgruppe bzw. Nitrogruppe zu Amino reduziert und dann die Aminogruppe mono- oder dialkyliert und/oder mono- oder diacyliert wobei in den Reaktionskomponenten vorhandene freie funktionelle Gruppen mit Ausnahme der an der Reaktion teilnehmenden Gruppen in geschützter Form vorliegen, und vorhandene Schutzgruppen abspaltet.

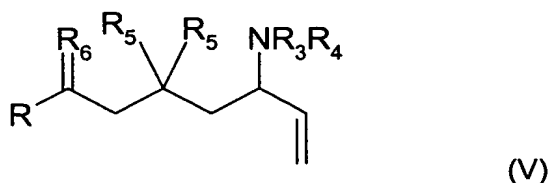
Man kann Verbindungen der Formel II in analoger Weise zu aus der Literatur bekannten Herstellungsverfahren herstellen, z.B. in dem man

a) eine Verbindung der Formel IV



worin R, R₃, R₄, R₅ und R₆ die oben genannten Bedeutungen haben, oder ein Salz davon mit Methylid kondensiert (siehe beispielsweise in Tet. Lett. 30(40), 5425-5428, 1989), wobei in den Reaktionskomponenten vorhandene freie funktionelle Gruppen mit Ausnahme der an der Reaktion teilnehmenden Gruppen in geschützter Form vorliegen, und vorhandene Schutzgruppen abspaltet oder

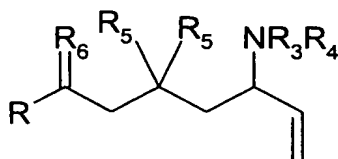
b) eine Verbindung der Formel V



worin R, R₃, R₄, R₅ und R₆ die oben genannten Bedeutungen haben, oder ein Salz davon epoxidiert (siehe beispielsweise in J. Med. Chem. 35(10), 1685-1701, 1992 und J. Org. Chem. 59(3), 653-657, 1994), wobei in den Reaktionskomponenten vorhandene freie

funktionelle Gruppen mit Ausnahme der an der Reaktion teilnehmenden Gruppen in geschützter Form vorliegen, und vorhandene Schutzgruppen abspaltet oder

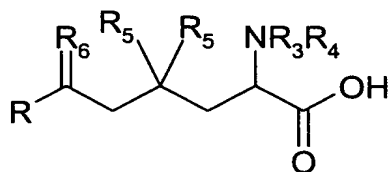
c) eine Verbindung der Formel V



(V)

worin R, R₃, R₄, R₅ und R₆ die oben genannten Bedeutungen haben, oder ein Salz davon dihydroxyliert, den Primäralkohol tosyliert und anschliessend mit einer Base wie Kaliumhydroxid versetzt (siehe beispielsweise in WO 03050073), wobei in den Reaktionskomponenten vorhandene freie funktionelle Gruppen mit Ausnahme der an der Reaktion teilnehmenden Gruppen in geschützter Form vorliegen, und vorhandene Schutzgruppen abspaltet oder

d) aus einer Verbindung der Formel VI



(VI)

worin R, R₃, R₄, R₅ und R₆ die oben genannten Bedeutungen haben, oder ein Salz davon einen aktivierten Ester herstellt und mit Diazomethan versetzt, das Diazoketon mit 48%iger HBr versetzt, und dann das Bromketon reduziert und anschliessend mit einer Base wie Kaliumhydroxid versetzt (siehe beispielsweise in WO 03050073), wobei in den Reaktionskomponenten vorhandene freie funktionelle Gruppen mit Ausnahme der an der Reaktion teilnehmenden Gruppen in geschützter Form vorliegen, und vorhandene Schutzgruppen abspaltet.

Einzelheiten zu den spezifischen Herstellungsverfahren können den Beispielen entnommen werden.



Die Verbindungen der Formel (I) können auch in optisch reiner Form dargestellt werden. Die Trennung in Antipoden kann nach an sich bekannten Methoden erfolgen entweder vorzugsweise auf einer synthetisch frühen Stufe durch Salzbildung mit einer optisch aktiven Säure wie zum Beispiel (+)- oder (-)-Mandelsäure und Trennung der diastereomeren Salze durch fraktionierte Kristallisation oder vorzugsweise auf einer eher späten Stufe durch Derivatisierung mit einem chiralen Hilfsbaustein, wie zum Beispiel (+)- oder (-)-Camphansäurechlorid, und Trennung der diastereomeren Produkte durch Chromatographie und/oder Kristallisation und anschließende Spaltung der Bindung zum chiralen Hilfsstoff. Die reinen diastereomeren Salze und Derivate können zur Bestimmung des absoluten Konfiguration des enthaltenen Piperidines mit gängigen spektroskopischen Methoden analysiert werden, wobei die X-Ray Spektroskopie an Einkristallen eine besonders geeignete Methode darstellt.

Die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze weisen hemmende Wirkung des natürlichen Enzyms Renin auf. Letzteres gelangt aus den Nieren in das Blut und bewirkt dort die Spaltung von Angiotensinogen unter Bildung des Dekapeptids Angiotensin I, das dann in der Lunge, den Nieren und anderen Organen zum Octapeptid Angiotensin II gespalten wird. Angiotensin II erhöht den Blutdruck sowohl direkt durch arterielle Konstriktion, als auch indirekt durch die Freisetzung des Natriumionen zurückhaltenden Hormons Aldosteron aus den Nebennieren, womit ein Anstieg des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens verbunden ist. Dieser Anstieg ist auf die Wirkung von Angiotensin II selber oder des daraus als Spaltprodukt gebildeten Heptapeptids Angiotensin III zurückzuführen. Hemmer der enzymatischen Aktivität von Renin bewirken eine Verringerung der Bildung von Angiotensin I und als Folge davon die Bildung einer geringeren Menge von Angiotensin II. Die verminderte Konzentration dieses aktiven Peptid-Hormons ist die unmittelbare Ursache für die blutdrucksenkende Wirkung von Renin-Hemmern.

Die Wirkung von Reninhemmern wird experimentell mit einem in vitro-Test nachgewiesen [Nussberger et. al (1987) J. Cardiovascular Pharmacol., Vol. 9, p. 39-44]. Mit diesem Test wird die Bildung von Angiotensin I in Humanplasma gemessen. Die Menge an gebildetem Angiotensin I wird in einem anschließenden Radioimmuno-Assay bestimmt. Welche Wirkung Inhibitoren auf die Bildung von Angiotensin I haben, wird in diesem System durch den Zusatz verschiedener Konzentrationen dieser Substanzen getestet. Als IC_{50} wird diejenige Konzentration des jeweiligen Hemmstoffes bezeichnet, die die Bildung von Angiotensin I um 50% reduziert. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigen in den



in vitro-Systemen Hemmwirkungen bei minimalen Konzentrationen von etwa 10^{-6} bis etwa 10^{-10} Mol/l.

An salzverarmten Tieren bewirken Reninhemmer einen Blutdruckabfall. Das menschliche Renin unterscheidet sich von Renin anderer Spezies. Zur Prüfung von Hemmstoffen des humanen Renins werden Primaten (Marmosets, *Callithrix jacchus*) verwendet, weil humanes Renin und Primaten-Renin im enzymatisch aktiven Bereich weitgehend homolog sind. Unter anderem wird der folgende in vivo-Test eingesetzt: Die Testverbindungen werden an normotensiven Marmosets beider Geschlechter mit einem Körpergewicht von etwa 350 g, die bei Bewußtsein, freibeweglich und in ihren Normalkäfigen sind, geprüft. Blutdruck und Herzfrequenz werden mit einem Katheter in der Aorta descendens gemessen und radiometrisch erfaßt. Die endogene Freisetzung von Renin wird durch die Kombination einer 1-wöchigen salzarmen Diät mit einer einmaligen intra-muskulären Injektion von Furosemid (5-(Aminosulfonyl)-4-chloro-2-[(2-furanylmethyl)amino]benzoesäure) (5 mg/kg) angeregt. 16 Stunden nach der Injektion von Furosemid werden die Testsubstanzen entweder direkt in die Oberschenkelarterie mittels einer Injektionskanüle oder als Suspension oder Lösung über eine Schlund-sonde in den Magen verabreicht und ihre Wirkung auf Blutdruck und Herzfrequenz ausgewertet. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind in dem beschriebenen in vivo-Test bei Dosen von etwa 0.003 bis etwa 0.3 mg/kg i.v. und bei Dosen von etwa 0.3 bis etwa 30 mg/kg p.o. blutdrucksenkend wirksam.

Die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze können als Heilmittel, z.B. in Form pharmazeutischer Präparate, Verwendung finden. Die pharmazeutischen Präparate können enteral, wie oral, z.B. in Form von Tabletten, Lacktabletten, Dragees, Hart- und Weichgelatine kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, nasal, z.B. in Form von Nasensprays, rektal, z.B. in Form von Suppositorien, oder transdermal, z.B. in Form von Salben oder Pflastern, verabreicht werden. Die Verabreichung kann aber auch parenteral, wie intramuskulär oder intravenös, z.B. in Form von Injektionslösungen, erfolgen.

Zur Herstellung von Tabletten, Lacktabletten, Dragees und Hartgelatine kapseln können die Verbindungen der Formel (I) sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze mit pharmazeutisch inerten, anorganischen oder organischen Excipienten verarbeitet werden. Als solche Excipienten kann man z.B. für Tabletten, Dragees und Hartgelatine kapseln, Laktose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze etc. verwenden.



Für Weichgelatine kapseln eignen sich als Excipientien z.B. vegetabile Oele, Wachse, Fette, halbfeste und flüssige Polyole etc.

Zur Herstellung von Lösungen und Sirupen eignen sich als Excipientien z.B. Wasser.

Polyole, Sacharose, Invertzucker, Glukose etc.

Für Injektionslösungen eignen sich als Excipientien z.B. Wasser, Alkohole, Polyole, Glycerin, vegetabile Oele, Gallensäuren, Lecithin etc.

Für Suppositorien eignen sich als Excipientien z.B. natürliche oder gehärtete Oele, Wachse, Fette, halbflüssige oder flüssige Polyole etc.

Die pharmazeutischen Präparate können daneben noch Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, viskositätserhöhende Stoffe, Stabilisierungsmittel, Netzmittel, Emulgiermittel, Süßmittel, Färbemittel, Aromatisierungsmittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer, Ueberzugsmittel oder Antioxidantien enthalten. Sie können auch noch andere therapeutisch wertvolle Stoffe enthalten.

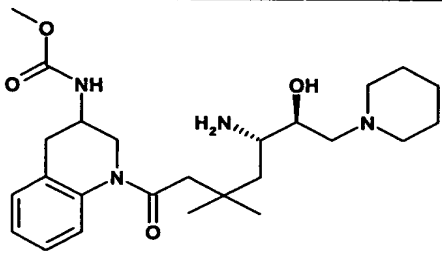
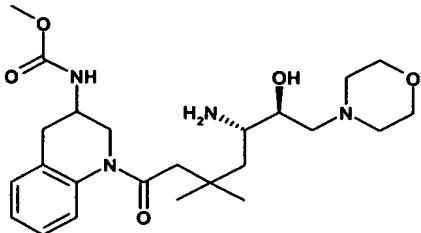
Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der Formel (I) und ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze bei der Behandlung bzw. Verhütung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz, sowie Glaukom, Herzinfarkt, Niereninsuffizienz und Restenosen verwenden.

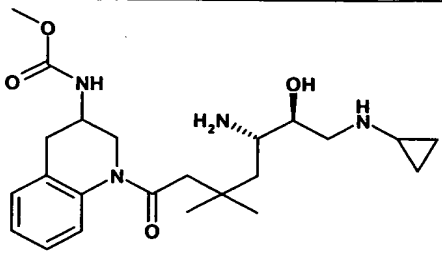
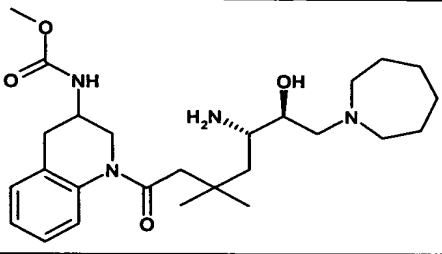
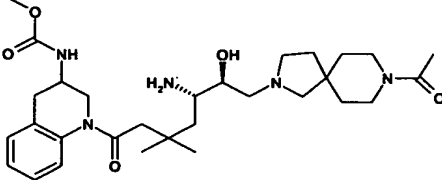
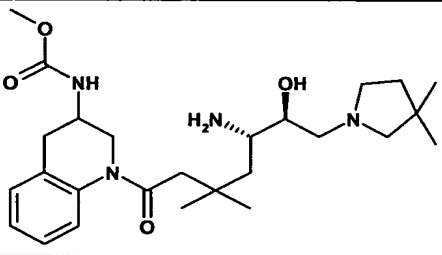
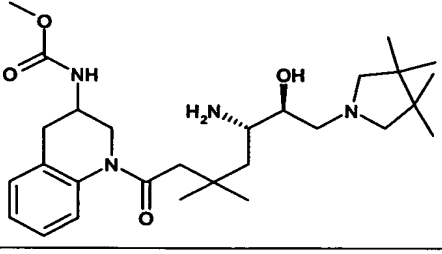
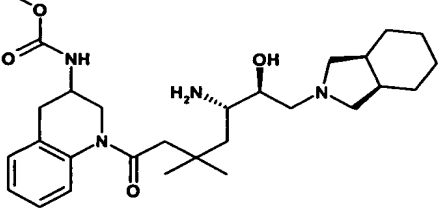
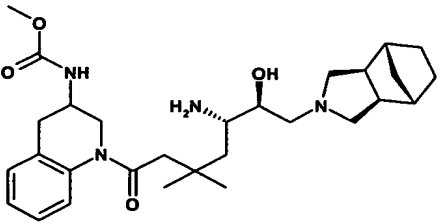
Die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze können auch in Kombination mit einem oder mehreren cardiovasculär wirksamen Mitteln, z.B. α - und β -Blockern wie Phentolamin, Phenoxybenzamin, Prazosin, Terazosin, Tolazine, Atenolol, Metoprolol, Nadolol, Propranolol, Timolol, Carteolol etc.; Vasodilatoren wie Hydralazin, Minoxidil, Diazoxid, Nitroprussid, Flosequinan etc.; Calcium-Antagonisten wie Amrinon, Bencyclan, Diltiazem, Fendilin, Flunarizin, Nicardipin, Nimodipin, Perhexilen, Verapamil, Gallopamil, Nifedipin etc.; ACE-Hemmern wie Cilazapril, Captopril, Enalapril, Lisinopril etc.; Kalium-Aktivatoren wie Pinacidil; anti-Serotoninergica wie Ketanserlin; Thromboxan-Synthetasehemmern; Neutrale Endopeptidase-Hemmern (NEP-Hemmern); Angiotensin II Antagonisten; sowie Diuretica wie Hydrochlorothiazid, Chlorothiazid, Acetazolamid, Amilorid, Bumetanid, Benzthiazid, Ethacrynsäure, Furosemid, Indacrinon, Metolazon, Spironolacton, Triamteren, Chlorthalidon etc.; Sympatholytica wie Methyldopa, Clonidin, Guanabenz, Reserpin; und anderen Mitteln, die für die Behandlung von Bluthochdruck, Herzinsuffizienz oder mit Diabetes oder Nierenerkrankungen wie akutem oder chronischem Nierenversagen verbundenen Gefässerkrankungen bei Mensch und Tier geeignet sind, verabreicht werden. Solche Kombinationen können getrennt oder in Präparaten, die mehrere Komponenten enthalten, angewandt werden.

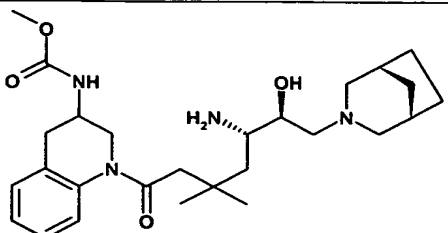
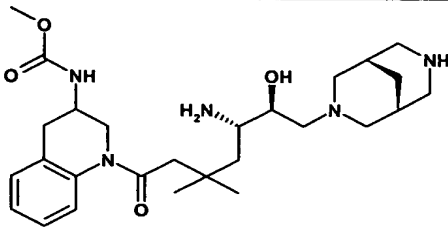
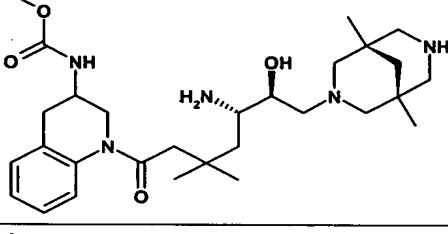
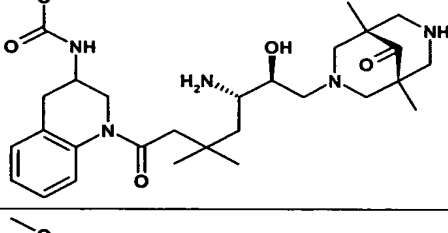
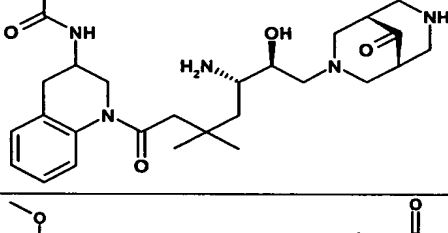
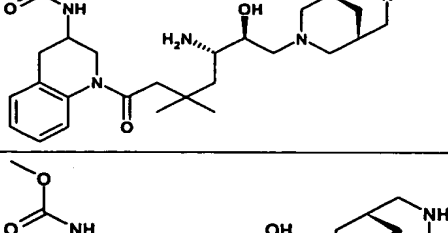
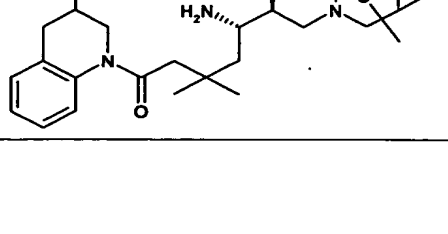
Weitere in Kombination mit den Verbindungen der Formeln (I) verwendbare Stoffe sind die Verbindungen der Klassen (i) bis (ix) auf Seite 1 der WO 02/40007 (sowie die dort im weiteren ausgeführten Bevorzugungen und Beispiele) und die auf den Seiten 20 und 21 der WO 03/027091 genannten Stoffe.

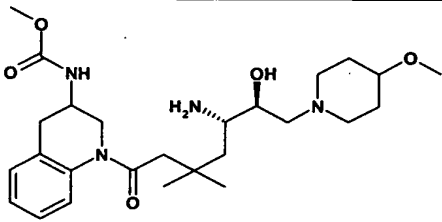
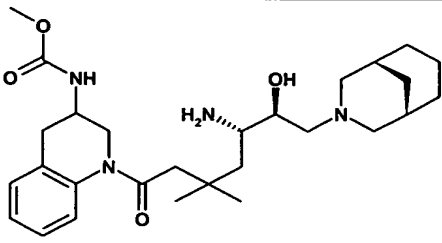
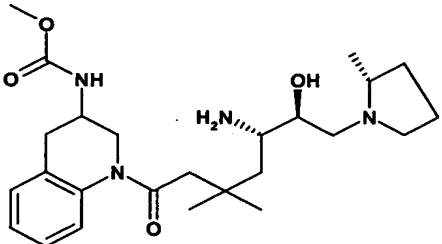
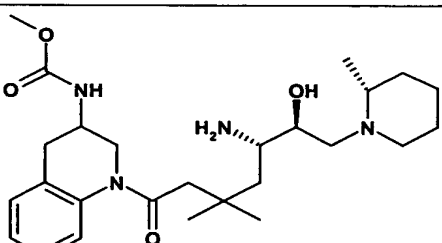
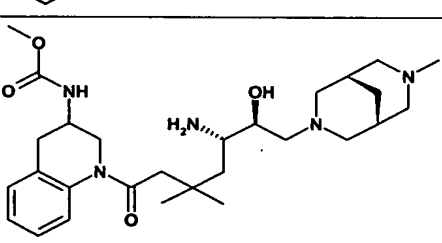
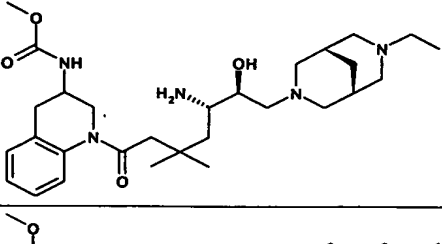
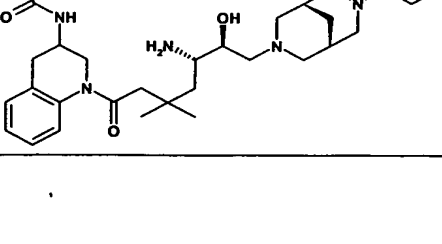
Die Dosierung kann innerhalb weiter Grenzen variieren und ist natürlich in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Im allgemeinen dürfte bei oraler Verabreichung eine Tagesdosis von etwa 3 mg bis etwa 3 g, vorzugsweise etwa 10 mg bis etwa 1 g, z.B. ungefähr 300 mg pro erwachsene Person (70 kg), verteilt auf vorzugsweise 1-3 Einzeldosen, die z.B. gleich gross sein können, angemessen sein, wobei aber die angegebene obere Grenze auch überschritten werden kann, wenn sich dies als angezeigt erweisen sollte, üblicherweise erhalten Kinder reduzierte Dosis ihrem Alter und Körpergewicht entsprechend geringere Dosis.

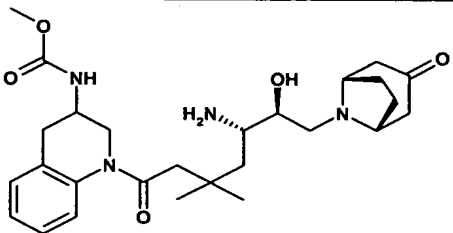
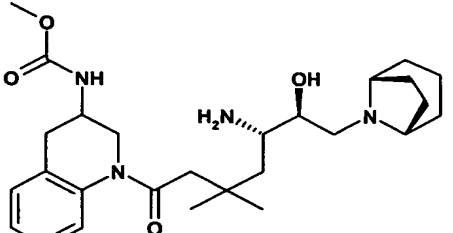
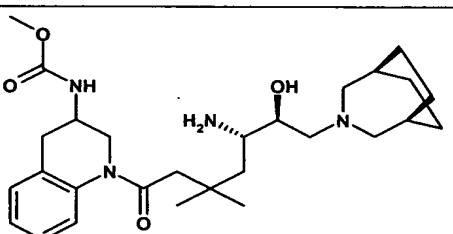
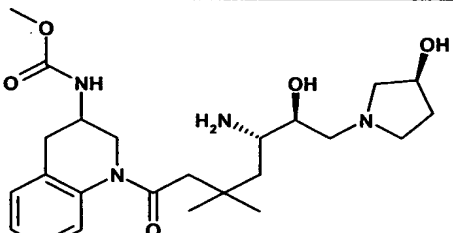
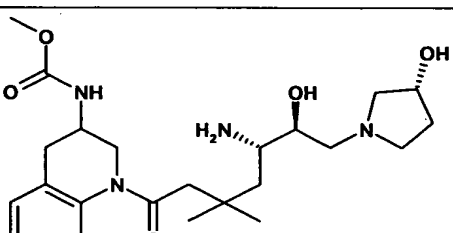
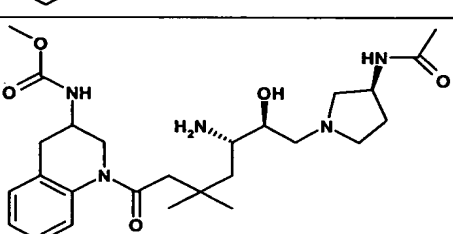
Die folgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung erläutern, sie jedoch in keiner Weise einschränken. Alle Temperaturen sind in Celsiusgraden, Drucke in mbar angegeben. Falls nicht anders erwähnt finden die Reaktionen bei Raumtemperatur statt. Die Abkürzung „R_f = xx (A)“ bedeutet beispielsweise, dass der R_f-Wert xx im Lösungsmittelsystem A ermittelt wird. Das Mengenverhältnis von Lösungsmitteln zueinander ist stets in Volumenanteilen angegeben. Chemische Namen für End- und Zwischenprodukte wurden mit Hilfe des Programmes AutoNom 2000 (Automatic Nomenclature) erzeugt.

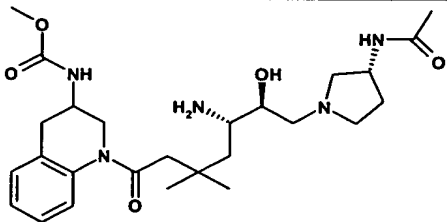
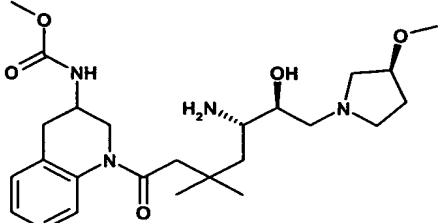
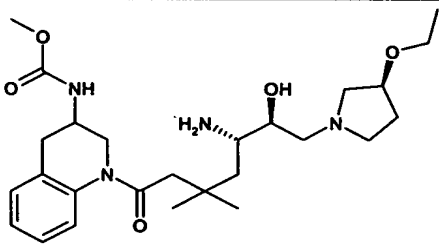
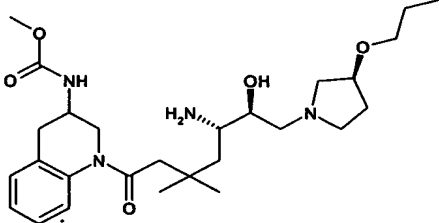
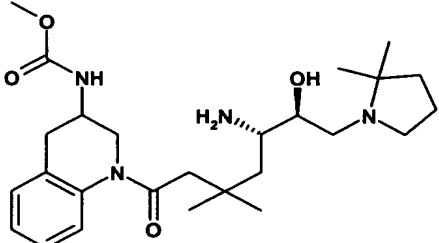
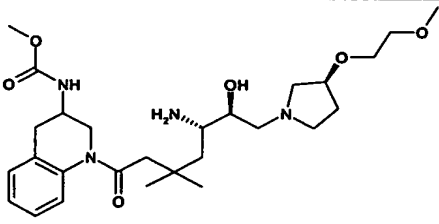
Nr.	Structure	Aspekt	R _f (System)	R _t (Method)
1				
2a				

2h				
2i				
2j				
2k				
2l				
2m				
2n				

2o				
2p				
2q				
2r				
2s				
2t				
2u				

2v				
2w				
2x				
2y				
2z				
2aa				
2ab				

2ac				
2ad				
2ae				
2af				
2ag				
2ah				

2ai				
2aj				
2ak				
2al				
2am				
2an				

4e				
4f				
4g				
4h				
5				
6				

Dünnschichtchromatographie Fließmittelsysteme :

- A Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:20:1
- B Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:20:0.5
- C Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:10:1
- D Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 90:10:1
- E Dichlormethan-Methanol-Wasser-Essigsäure konz. = 750:270:50:5

- F Dichlormethan-Methanol = 1:4
G Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:5:1
H Dichlormethan-Methanol = 9:1
I Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 40:10:1

HPLC-Gradienten auf Hypersil BDS C-18 (5 μ m); Säule: 4 x 125 mm

- I 90% Wasser/10% Acetonitril/0.1% Trifluoressigsäure zu 0% Wasser/100% Acetonitril/0.1% Trifluoressigsäure in 5 Minuten + 2.5 Minuten (1.5 ml/min)
II 95% Wasser/5% Acetonitril/0.1% Trifluoressigsäure zu 0% Wasser/100% Acetonitril/0.1% Trifluoressigsäure in 40 Minuten (0.8 ml/min)

Es werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

- Rf Verhältnis von Laufstrecke einer Substanz zu Entfernung der Laufmittelfront vom Startpunkt bei Dünnschichtchromatographie
Rt Retentionszeit einer Substanz bei HPLC (in Minuten)
Smp. Schmelzpunkt (Temperatur)

Generelle Methode A: (N-BOC-Entschützung)

Eine Lösung von 0.2 mMol „N-BOC-Derivat“ in 2 ml 4N HCl/Dioxan wird während 2-6 Stunden bei 0°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Dioxan versetzt, in flüssigem Stickstoff eingefroren und über Nacht am Hochvakuum lyophilisiert. Aus dem Rückstand wird die Titelverbindung erhalten.

Beispiel 1:

[1-(5(S)-Amino-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-7-piperidin-1-yl-heptanoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl]-carbamidsäure methyl ester-dihydrochlorid

Analog Methode A wird aus 0.200 g [1-(5(S)-tert-Butoxycarbonylamino-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-7-piperidin-1-yl-heptanoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl]-carbamidsäure methyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) [1-(5(S)-tert-Butoxycarbonylamino-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-7-piperidin-1-yl-heptanoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl]-carbamidsäure methyl ester

Eine Lösung von 0.25 g [1-(5(S)-tert-Butoxycarbonylamino-3,3-dimethyl-5-(R)-oxiranyl-pentanoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl]-carbamidsäure methyl ester in 4 ml Isopropanol und 0.99 ml Piperidin wird bei 70°C gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird das Reaktionsgemisch eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit tert.-Butyl methylether (2X) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.

b) [1-(5(S)-tert-Butoxycarbonylamino-3,3-dimethyl-5-(R)-oxiranyl-pentanoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl]-carbamidsäure methyl ester

3.87 g Trimethylsulfoxonium iodid und 1.98 g Kalium-tert.-butoxid werden über Nacht am Hochvakuum verrührt, mit 24 ml Tetrahydrofuran versetzt und anschliessend auf 0°C abgekühlt. Eine Lösung von 2.71 g [1-(5(S)-tert-Butoxycarbonylamino-3,3-dimethyl-6-oxo-hexanoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl]-carbamidsäure methyl ester in 24 ml Dimethylsulfoxid wird zugetropft. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird das Reaktionsgemisch zwischen Wasser und tert.-Butyl methylether verteilt und die wässrige Phase nochmals mit tert.-Butyl methylether (2X) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (3X) und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.

c) [1-(5(S)-tert-Butoxycarbonylamino-3,3-dimethyl-6-oxo-hexanoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl]-carbamidsäure methyl ester

Eine Lösung von 1.13 g Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex in 5 ml Dimethylsulfoxid wird während 45 Minuten zur Lösung von 1 g [1-(5(S)-tert-Butoxycarbonylamino-6-hydroxy-3,3-dimethyl-hexanoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl]-carbamidsäure methyl ester und 0.90 ml Triethylamin in 7 ml Dichlormethan bei 0°C zugetropft. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) werden 9 ml Eis-Wasser zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird bei 10°C 10 Minuten nachgerührt und anschliessend mit Dichlormethan (3X) extrahiert. Die vereinigten

organischen Phasen werden nacheinander mit 10%-iger Natriumhydrogensulfat-Lösung, Wasser, 10%-iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, eingedampft. Man erhält so die rohe Titelverbindung.

d) 1-(5(S)-tert-Butoxycarbonylamino-6-hydroxy-3,3-dimethyl-hexanoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl]-carbamidsäure methyl ester

Eine Lösung von 0.10 g 4(S)-[4-(3(R oder S)-Methoxycarbonylamino-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-yl)-2,2-dimethyl-4-oxo-butyl]-2,2-dimethyl-oxazolidin-3-carbonsäure tert-butyl ester und 0.013 g p-Toluolsulfonsäure monohydrat in 10 ml Methanol wird bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird das Reaktionsgemisch mit 4 ml Toluol versetzt und anschliessend eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.

e) 4(S)-[4-(3(R oder S)-Methoxycarbonylamino-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-yl)-2,2-dimethyl-4-oxo-butyl]-2,2-dimethyl-oxazolidin-3-carbonsäure tert-butyl ester

Zu einer Lösung von 0.10 g 4(S)-(3-Carboxy-2,2-dimethyl-propyl)-2,2-dimethyl-oxazolidin-3-carbonsäure tert-butyl ester in 8 ml Dichlormethan werden bei 0°C 0.10 ml (1-Chlor-2-methyl-propenyl)-dimethyl-amin zudosiert. Nach 30-60 Minuten wird eine Lösung von 0.15 g (1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl)-carbamidsäure methyl ester [CAS 177200-13-4 bzw. 177200-12-3] und 5 mg N,N-Dimethylaminopyridin in 2 ml Dichlormethan zugetropft und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur weitergerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird das Reaktionsgemisch eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.

f) 4(S)-(3-Carboxy-2,2-dimethyl-propyl)-2,2-dimethyl-oxazolidin-3-carbonsäure tert-butyl ester

Eine Lösung von 0.10 g 4(S)-(4-Hydroxy-2,2-dimethyl-butyl)-2,2-dimethyl-oxazolidin-3-carbonsäure tert-butyl ester [CAS 177198-37-7] in 2.5 ml Acetonitril und 2.5 ml Tetrachlorkohlenstoff wird zur Lösung von 0.44 g Natriumperodat und 8 mg Ruthenium(III)chlorid monohydrat in 4.5 ml Wasser zudosiert. Nach beendeter Reaktion (DC-

Kontrolle) wird das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan (2X) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in Diethylether gelöst, mit 1 g Hyflo® verrührt und nach 30 Minuten über Hyflo® abfiltriert. Das Filtrat wird eingedampft und aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.

Nach dem im Beispiel 1 beschriebenen Verfahren werden in analoger Weise die nachfolgenden Verbindungen hergestellt:

Beispiel 2

- (a) [1-(5(S)-Amino-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-7-morpholin-4-yl-heptanoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl]-carbamidsäure methyl ester-dihydrochlorid
- (b) {1-[5(S)-Amino-7-(9-aza-bicyclo[3.3.1]non-9-yl)-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamidsäure methyl ester-dihydrochlorid
- (c) {1-[5(S)-Amino-7-(2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamidsäure methyl ester-dihydrochlorid
- (d) {1-[5(S)-Amino-7-(3,5-dimethyl-piperidin-1-yl)-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamidsäure methyl ester-dihydrochlorid
- (e) {1-[5(S)-Amino-7-(2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamidsäure methyl ester-dihydrochlorid
- (f) [1-(5(S)-Amino-6(S)-hydroxy-7-isopropylamino-3,3-dimethyl-heptanoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl]-carbamidsäure methyl ester-dihydrochlorid
- (g) [1-(5(S)-Amino-7-ethylamino-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-heptanoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl]-carbamidsäure methyl ester-dihydrochlorid
- (h) [1-(5(S)-Amino-7-cyclopropylamino-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-heptanoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl]-carbamidsäure methyl ester-dihydrochlorid
- (i) [1-(5(S)-Amino-7-azepan-1-yl-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-heptanoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl]-carbamidsäure methyl ester-dihydrochlorid
- (j) {1-[7-(8-Acetyl-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-yl)-5(S)-amino-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamidsäure methyl ester-dihydrochlorid
- (k) {1-[5(S)-Amino-7-(3,3-dimethyl-pyrrolidin-1-yl)-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamidsäure methyl ester-dihydrochlorid

- (l) {1-[5(S)-Amino-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-7-(3,3,4,4-tetramethyl-pyrrolidin-1-yl)-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamidsäure methyl ester-dihydrochlorid
- (m) {1-[5(S)-Amino-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-7-(octahydro-isoindol-2-yl)-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamidsäure methyl ester-dihydrochlorid
- (n) {1-[5(S)-Amino-7-(4-aza-tricyclo[5.2.1.0*2,6*]dec-4-yl)-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamidsäure methyl ester-dihydrochlorid
- (o) {1-[5(S)-Amino-7-(3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamidsäure methyl ester-dihydrochlorid
- (p) {1-[5(S)-Amino-7-(3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl)-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamidsäure methyl ester-trihydrochlorid
- (q) {1-[5(S)-Amino-7-(1,5-dimethyl-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl)-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamidsäure methyl ester-trihydrochlorid
- (r) {1-[5(S)-Amino-7-(1,5-dimethyl-9-oxo-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl)-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamidsäure methyl ester-trihydrochlorid
- (s) {1-[5(S)-Amino-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-7-(9-oxo-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl)-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamidsäure methyl ester-trihydrochlorid
- (t) {1-[7-(7-Acetyl-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl)-5(S)-amino-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamidsäure methyl ester-dihydrochlorid
- (u) {1-[5(S)-Amino-6(S)-hydroxy-7-(9-methoxy-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl)-3,3-dimethyl-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamidsäure methyl ester-trihydrochlorid
- (v) {1-[5(S)-Amino-6(S)-hydroxy-7-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-3,3-dimethyl-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamidsäure methyl ester-dihydrochlorid
- (w) {1-[5(S)-Amino-7-(3-aza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl)-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamidsäure methyl ester-dihydrochlorid
- (x) {1-[5(S)-Amino-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-7-(2(R)-methyl-pyrrolidin-1-yl)-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamidsäure methyl ester-dihydrochlorid
- (y) 1-[5(S)-Amino-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-7-(2(R)-methyl-piperidin-1-yl)-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamidsäure methyl ester-dihydrochlorid

- (z) {1-[5(S)-Amino-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-7-(7-methyl-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl)-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamidsäure methyl ester-trihydrochlorid
- (aa) {1-[5(S)-Amino-7-(7-ethyl-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl)-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamidsäure methyl ester-trihydrochlorid
- (ab) {1-[5(S)-Amino-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-7-(7-propyl-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl)-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamidsäure methyl ester-trihydrochlorid
- (ac) {1-[5(S)-Amino-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-7-(3-oxo-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamidsäure methyl ester-dihydrochlorid
- (ad) {1-[5(S)-Amino-7-(8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamidsäure methyl ester-dihydrochlorid
- (ae) {1-[5(S)-Amino-7-(3-aza-bicyclo[3.2.2]non-3-yl)-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamidsäure methyl ester-dihydrochlorid
- (af) {1-[5(S)-Amino-6(S)-hydroxy-7-(3(S)-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-3,3-dimethyl-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamidsäure methyl ester-dihydrochlorid
- (ag) {1-[5(S)-Amino-6(S)-hydroxy-7-(3(R)-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-3,3-dimethyl-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamidsäure methyl ester-dihydrochlorid
- (ah) {1-[7-(3(S)-Acetylamino-pyrrolidin-1-yl)-5(S)-amino-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamidsäure methyl ester-dihydrochlorid
- (ai)) {1-[7-(3(R)-Acetylamino-pyrrolidin-1-yl)-5(S)-amino-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamidsäure methyl ester-dihydrochlorid
- (aj) {1-[5(S)-Amino-6(S)-hydroxy-7-(3(S)-methoxy-pyrrolidin-1-yl)-3,3-dimethyl-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamidsäure methyl ester-dihydrochlorid
- (ak) {1-[5(S)-Amino-7-(3(S)-ethoxy-pyrrolidin-1-yl)-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamidsäure methyl ester-dihydrochlorid
- (al) {1-[5(S)-Amino-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-7-(3(S)-propoxy-pyrrolidin-1-yl)-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamidsäure methyl ester-dihydrochlorid
- (am) {1-[5(S)-Amino-7-(2,2-dimethyl-pyrrolidin-1-yl)-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamidsäure methyl ester-dihydrochlorid

(an) (1-{5(S)-Amino-6(S)-hydroxy-7-[3(S)-(2-methoxy-ethoxy)-pyrrolidin-1-yl]-3,3-dimethyl-heptanoyl}-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl)-carbamidsäure methyl ester-dihydrochlorid

(ao) (1-{5(S)-Amino-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-7-[3(S)-(2-phenoxy-ethoxy)-pyrrolidin-1-yl]-heptanoyl}-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl)-carbamidsäure methyl ester-dihydrochlorid

Beispiel 3

{1-[5(S)-Amino-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-7-(2-oxo-piperidin-1-yl)-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamidsäure methyl ester-hydrochlorid

Eine Lösung von 0.053 g (1-{3,3-Dimethyl-4-[2-oxo-5(S)-(2-oxo-piperidin-1-ylmethyl)-oxazolidin-4(S)-yl]-butyryl}-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl)-carbamidsäure methyl ester, 0.050 g Lithiumhydroxyd Hydrat in 1.5 ml Ethanol und 1.5 ml Wasser wird während 2 Stunden bei 100°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt, auf Eiswasser gegossen und mit Essigester (3X) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung als freie Base erhalten. Diese wird in 0.5 ml Dioxan gelöst, mit 20 µl 4N HCl/Dioxan versetzt, in flüssigem Stickstoff eingefroren und über Nacht am Hochvakuum lyophilisiert. Aus dem Rückstand wird die Titelverbindung erhalten.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) (1-{3,3-Dimethyl-4-[2-oxo-5(S)-(2-oxo-piperidin-1-ylmethyl)-oxazolidin-4(S)-yl]-butyryl}-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl)-carbamidsäure methyl ester

Eine Mischung aus 0.115 g Piperidin-2-on, 0.136 g Kalium-tert.-butoxid in 3 ml Dimethylsulfoxid wird während 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, mit 0.26 g [1-(5(S)-tert-Butoxycarbonylamino-3,3-dimethyl-5-(R)-oxiranyl-pentanoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl]-carbamidsäure methyl ester (Beispiel 1b) versetzt und anschliessend über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2X) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.

Nach dem im Beispiel 3 beschriebenen Verfahren werden in analoger Weise die nachfolgenden Verbindungen hergestellt:

Beispiel 4

- (a) {1-[5(S)-Amino-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-7-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamidsäure methyl ester-hydrochlorid
- (b) {1-[5(S)-Amino-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-7-(2-oxo-azepan-1-yl)-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamidsäure methyl ester-hydrochlorid
- (c) {1-[5(S)-Amino-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-7-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamidsäure methyl ester-hydrochlorid
- (d) {1-[5(S)-Amino-7-(3,3-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamidsäure methyl ester-hydrochlorid
- (e) {1-[5(S)-Amino-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-7-(1-oxo-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-yl)-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamidsäure methyl ester-dihydrochlorid
- (f) {1-[7-(8-Acetyl-1-oxo-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-yl)-5(S)-amino-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamidsäure methyl ester-hydrochlorid
- (g) {1-[5(S)-Amino-7-(2,2-dimethyl-5-oxo-pyrrolidin-1-yl)-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamidsäure methyl ester-hydrochlorid
- (h) {1-[5(S)-Amino-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-7-[2-oxo-3(S)-(2-phenoxy-ethoxy)-pyrrolidin-1-yl]-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamidsäure methyl ester-hydrochlorid

Beispiel 5

{1-[5(S)-Amino-7-(hexyl-isobutyl-amino)-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamidsäure methyl ester-dihydrochlorid

Analog Methode A wird aus 0.305 g {1-[5(S)-tert-Butoxycarbonylamino-7-(hexyl-isobutyl-amino)-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamic acid methyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) {1-[5(S)-tert-Butoxycarbonylamino-7-(hexyl-isobutyl-amino)-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbamic acid methyl ester

Eine Lösung von 0.30 g [1-(5(S)-tert-Butoxycarbonylamino-6(S)-hydroxy-7-isobutylamino-3,3-dimethyl-heptanoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl]-carbaminsäure methyl ester in 3 ml Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur wird nacheinander mit 35 µl Essigsäure, 82 µl Hexanal und in einer Portion 185 mg Natriumtriacetoxyborhydrid versetzt. Nach 2 Stunden wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2X) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.

b) [1-(5(S)-tert-Butoxycarbonylamino-6(S)-hydroxy-7-isobutylamino-3,3-dimethyl-heptanoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl]-carbaminsäure methyl ester

Analog Beispiel 1a werden 0.53 g [1-(5(S)-tert-Butoxycarbonylamino-3,3-dimethyl-5-(R)-oxiranyl-pentanoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl]-carbaminsäure methyl ester (Beispiel 1b) und 2.55 ml Isobutylamin umgesetzt. Die Titelverbindung wird als farbloses Öl erhalten. R_f = 0.38 (Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% 200:10:1); R_t = 4.39 (Gradient I).

Beispiel 6

{1-[5(S)-Amino-7-(ethyl-phenylacetyl-amino)-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbaminsäure methyl ester-hydrochlorid

Analog Methode A wird aus 0.200 g {1-[5(S)-tert-Butoxycarbonylamino-7-(ethyl-phenylacetyl-amino)-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbaminsäure methyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) {1-[5(S)-tert-Butoxycarbonylamino-7-(ethyl-phenylacetyl-amino)-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-heptanoyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl}-carbaminsäure methyl ester

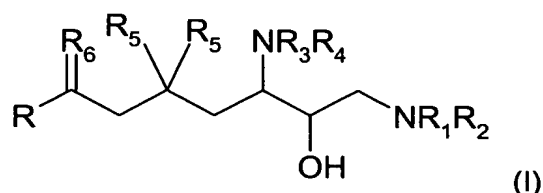
Eine Lösung von 0.200 g [1-(5(S)-tert-Butoxycarbonylamino-7-ethylamino-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-heptanoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl]-carbamidsäure methyl ester in 5 ml Dichlormethan bei Raumtemperatur wird mit 0.053 ml Triethylamin versetzt und das Reaktionsgemisch anschliessend auf 0°C gekühlt. Eine Lösung von 57 mg Phenylacetylchlorid in 1 ml Dichlormethan wird zugetropft. Nach 2 Stunden wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2X) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.

b) [1-(5(S)-tert-Butoxycarbonylamino-7-ethylamino-6(S)-hydroxy-3,3-dimethyl-heptanoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl]-carbamidsäure methyl ester

Analog Beispiel 1a werden 0.50 g 0.53 g [1-(5(S)-tert-Butoxycarbonylamino-3,3-dimethyl-5-(R)-oxiranyl-pentanoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3(R oder S)-yl]-carbamidsäure methyl ester (Beispiel 1b) und 15 ml 2M Ethylamin/Methanol umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.

Patentansprüche:

1. Verbindung der Formel



worin

R₁ a) Wasserstoff bedeutet; oder

b) C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, C₁-C₈-Alkoxy-carbonyl, Aryl-C₀-C₄-Alkyl oder Heteroaryl-C₀-C₄-Alkyl, welche Reste durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl, Halogen, Oxo, Trifluormethyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxy-carbonyl, Aryl oder Heteroaryl substituiert sein können, bedeutet;

R₂ a) C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, C₁-C₈-Alkoxy-carbonyl, Aryl-C₀-C₄-Alkyl oder Heteroaryl-C₀-C₄-Alkyl, welche Reste durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl, Halogen, Oxo, Trifluormethyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxy-carbonyl, Aryl oder Heteroaryl substituiert sein können, bedeutet; oder

b) gemeinsam mit R₁ und dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 4-8-gliedrigen heterocyclischen Ring bedeutet, der ein zusätzliches N-, O- oder S-Atom oder eine -SO- oder -SO₂- Gruppe enthalten kann, wobei das zusätzliche N-Atom gegebenenfalls durch C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, C₁-C₈-Alkoxy-carbonyl, Aryl oder Heteroaryl-Reste substituiert sein kann, wobei dieser heterocyclische Ring Teil eines bicyclischen oder tricyclischen Ringsystems mit insgesamt bis zu 16 Gliedern sein kann und der zweite Ring auch ein N-, O- oder S-Atom oder eine -SO- oder -SO₂- Gruppe enthalten kann, wobei das N-Atom im zweiten Ring gegebenenfalls durch C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, C₁-C₈-Alkoxy-carbonyl, Aryl oder Heteroaryl-Reste substituiert sein kann und alle genannten Ringsysteme durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl, Halogen, Hydroxy, Oxo, Trifluormethyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxy-C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-Alkoxy-carbonylamino, C₁-C₈-Alkylcarbonylamino, C₁-C₈-Alkylamino, N,N-Di-C₁-C₈-alkylamino, Aryl-C₀-C₄-Alkyl, Aryloxy-C₀-C₄-Alkyl, Aryl-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy, Aryloxy-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy, Heteroaryl-C₀-

C₄-Alkyl, Heteroaryloxy-C₀-C₄-Alkyl, Heteroaryl-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy oder Heteroaryloxy-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy substituiert sein können;

R₃ Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl, C₂-C₈-Alkinyl, C₁-C₈-Alkanoyl, -C(=O)-C₂-C₈-Alkenyl oder -C(=O)-C₂-C₈-Alkinyl bedeutet;

R₄ Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl oder C₂-C₈-Alkinyl bedeutet;

R₅ unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₈-Alkyl bedeuten oder zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C₃-C₈-Cycloalkylidenrest darstellen;

R₆ für ein Sauerstoffatom oder zwei Wasserstoffatome steht;

R gegebenenfalls substituiertes Arylamino, N-Aryl-N-(niederalkoxyniederalkyl)-amino, N-Aryl-N-arylniederalkyl-amino oder über ein Ringstickstoffatom gebundenes Heterocyclyl bedeutet; oder ihr Salz.

2. Verbindung gemäss Anspruch 1, worin

R₁ a) Wasserstoff bedeutet; oder

b) C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl-C₀-C₄-Alkyl oder Heteroaryl-C₀-C₄-Alkyl, welche Reste durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl, Halogen, Oxo, Trifluormethyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl substituiert sein können, bedeutet ;

R₂ a) C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl-C₀-C₄-Alkyl oder Heteroaryl-C₀-C₄-Alkyl, welche Reste durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl, Halogen, Oxo, Trifluormethyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl substituiert sein können, bedeutet; oder

b) gemeinsam mit R₁ und dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 4-8-gliedrigen heterocyclischen Ring bedeutet, der ein zusätzliches N-, O- oder S-Atom oder eine -SO- oder -SO₂- Gruppe enthalten kann, wobei das zusätzliche N-Atom gegebenenfalls durch C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl-Reste substituiert sein kann, wobei dieser heterocyclische Ring Teil eines bicyclischen oder tricyclischen Ringsystems mit insgesamt bis zu 16 Gliedern sein kann und der zweite Ring auch ein N-, O- oder S-Atom oder eine -SO- oder -SO₂- Gruppe enthalten kann, wobei das N-Atom im zweiten Ring gegebenenfalls durch C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl-Reste substituiert sein kann und alle genannten Ringsysteme durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl, Halogen, Hydroxy, Oxo, Trifluormethyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxy-C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-Alkoxycarbonylamino, C₁-C₈-Alkylcarbonylamino, C₁-C₈-Alkylamino, N,N-Di-C₁-C₈-alkylamino, Aryl-C₀-C₄-Alkyl, Aryloxy-C₀-C₄-Alkyl, Aryl-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy, Aryloxy-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy, Heteroaryl-C₀-



C₄-Alkyl, Heteroaryloxy-C₀-C₄-Alkyl, Heteroaryl-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy oder Heteroaryloxy-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy substituiert sein können;

R₃ Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl oder C₁-C₈-Alkanoyl ist,

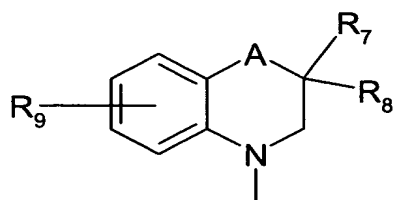
R₄ Wasserstoff oder C₁-C₈-Alkyl ist,

R₅ unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₈-Alkyl bedeuten,

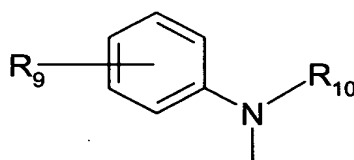
R₆ Sauerstoff ist,

R Arylamino, N-Aryl-N-(niederalkoxyniederalkyl)-amino, N-Aryl-N-arylniederalkyl-amino oder über ein Ringstickstoffatom gebundenes Heterocyclyl bedeutet, wobei das genannte Heterocyclyl außer dem Ringstickstoffatom, über das es gebunden ist, weitere Ringheteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff, durch Niederalkyl, Niederalkanoyl, Niederalkansulfonyl oder Niederalkoxycarbonyl substituiertem Stickstoff, Schwefel und mit 1 oder 2 Sauerstoffatomen verknüpftem Schwefel enthalten kann, oder ihr Salz.

3. Verbindung gemäss Anspruch 1 oder 2 der Formel I, worin R eine Gruppe der Formel



(Ia) oder



(Ib)

darstellt, in denen

A eine direkte Bindung, Methylen, Dimethylen, Imino, Oxy oder Thio darstellt,

R₇ für C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkyl, wie Methoxy- oder Propyloxymethyl, C₃-C₅-Alkenyloxy-C₁-C₄-alkyl, wie Allyloxymethyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, wie

Methoxymethoxymethyl oder 2-Methoxyethoxymethyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonylamino-C₁-C₄-alkyl, wie Methoxy- oder Ethoxycarbonylaminomethyl, C₁-C₄-Alkoxyimino-C₁-C₄-alkyl, wie

Methoxyiminomethyl, Phenyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder Isopropylloxycarbonyl, Cyano, Carbamoyl, N-C₁-C₄-Alkylcarbamoyl, wie N-

Methylcarbamoyl, N-Ethylcarbamoyl oder N-Butylcarbamoyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkylcarbamoyl, wie N-(2-Methoxyethyl)carbamoyl, C₁-C₄-Alkoxy wie Propyloxy, C₁-C₄-

Alkoxy-C₁-C₄-alkoxy wie Methoxymethoxy oder 2-Methoxyethoxy, C₁-C₈-Alkanoyloxy wie

Acetoxy, Benzoyloxy N-C₁-C₄-Alkylcarbamoylamino, wie N-Methylcarbamoylamino, C₁-C₄-

Alkanoylamino, wie Acetylamino, C₁-C₇-Alkoxycarbonylamino, wie Methoxycarbonylamino, 3- bis 3- bis 6-gliedriges Cycloalkylcarbonylamino, wie Cyclopropylcarbonylamino, C₁-C₄-

Alkoxy-C₁-C₄-alkanoylamino, wie Methoxyacetyl-amino, oder 5- oder 6-gliedriges N,N-(1-Oxoniederalkylen)amino oder N,N-(1-Oxo-2-oxa-niederalkylen)amino, wie 2-Oxopyrrolidin-1-yl oder 2-Oxo-oxazolidin-3-yl, N-C₁-C₄-Alkylcarbamoylamino, wie Methyl-carbamoylamino, steht,

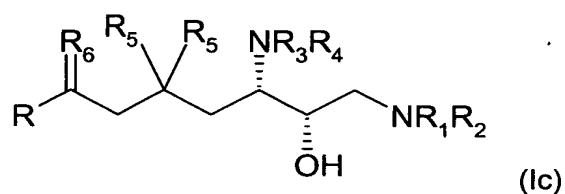
R₈ Wasserstoff ist, aber auch C₁-C₄-Alkyl, wie Methyl, bedeuten kann,

R₉ Wasserstoff oder Halogen ist und

R₁₀ C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkyl, wie Methoxy-C₁-C₄-alkyl, Ethoxy-C₁-C₄-alkyl, Propyloxy-C₁-C₄-alkyl, Isopropyloxy-C₁-C₄-alkyl, Butyloxy-C₁-C₄-alkyl, Isobutyloxy-C₁-C₄-alkyl,

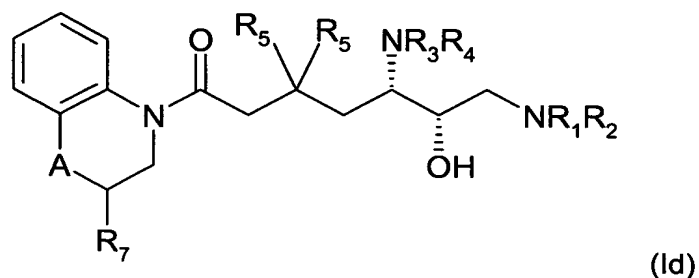
Sekundärbutyloxy-C₁-C₄-alkyl oder Tertiärbutyloxy-C₁-C₄-alkyl darstellt, wobei C₁-C₄-Alkyl beispielsweise Ethyl, Propyl oder Butyl bedeutet, und insbesondere für 3-Methoxypropyl steht.

4. Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel



wobei R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ und R₆ die Bedeutungen gemäss Anspruch 1 haben, und ihr Salz, insbesondere ihr pharmazeutisch verwendbares Salz.

5. Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel



worin

A Methylen, Oxy oder Thio darstellt,

R₁ a) Wasserstoff bedeutet; oder

b) C₁-C₈-Alkyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl bedeutet;

R₂ a) C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, Aryl-C₀-C₄-alkyl, welche Reste durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl oder Aryl substituiert sein können, bedeutet; oder

b) gemeinsam mit R₁ und dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, 4-8-gliedrigen, heterocyclischen Ring bedeutet, der ein zusätzliches N- oder O-Atom enthalten kann, wobei das zusätzliche N-Atom gegebenenfalls durch C₁-C₈-Alkyl oder C₁-C₈-Alkanoyl substituiert sein kann, wobei dieser heterocyclische Ring Teil eines bicyclischen oder tricyclischen Ringsystems mit insgesamt bis zu 16 Gliedern sein kann und der zweite Ring auch ein N- oder O-Atom enthalten kann, wobei das N-Atom des zweiten Ringes gegebenenfalls durch C₁-C₈-Alkyl oder C₁-C₈-Alkanoyl substituiert sein kann und alle genannten Ringsysteme durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl, Hydroxy, Oxo, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxy-C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-Alkylcarbonylamino oder Aryloxy-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy substituiert sein können;

R₃ Wasserstoff oder -C₁-C₄-Alkanoyl bedeutet,

R₄ Wasserstoff bedeutet,

R₅, unabhängig voneinander, C₁-C₄-Alkyl, wie Methyl, bedeuten,

R₇ für C₁-C₄-Alkoxycarbonylamino, wie Methoxycarbonylamino, Ethoxycarbonylamino, Propyloxy carbonylamino, Isopropyloxy carbonylamino oder Butyloxy carbonylamino, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, wie Methoxy-C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, Ethoxy-C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, Propyloxy-C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, Isopropyloxy-C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl oder Butyloxy-C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, wobei C₁-C₄-Alkoxy beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propyloxy oder Butyloxy und C₁-C₄-Alkyl beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl bedeutet, insbesondere Methoxymethoxymethyl, 2-Methoxyethoxymethyl oder 3-Methoxypropyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkyl, wie Methoxy-C₁-C₄-alkyl, Ethoxy-C₁-C₄-alkyl, Propyloxy-C₁-C₄-alkyl, Isopropyloxy-C₁-C₄-alkyl, Butyloxy-C₁-C₄-alkyl, Isobutyloxy-C₁-C₄-alkyl, Sekundärbutyloxy-C₁-C₄-alkyl oder Tertiärbutyloxy-C₁-C₄-alkyl, wobei C₁-C₄-Alkyl beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl bedeutet, insbesondere Ethoxymethyl oder 2-Methoxyethyl, oder N-C₁-C₄-Alkylcarbonyl, wie N-Methylcarbonyl, N-Ethylcarbonyl, N-Propylcarbonyl oder N-Butylcarbonyl, darstellt, und ihr Salz, insbesondere ihr pharmazeutisch verwendbares Salz.

6. Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1-5 zur Verwendung in einem Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

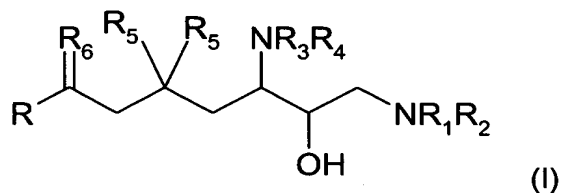
7. Pharmazeutisches Präparat enthaltend als pharmazeutischen Wirkstoff eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1-5 in freier Form oder als pharmazeutisch verwendbares Salz.

8. Verwendung einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1-5 zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates mit reninhemmender Wirkung.

9. Verwendung einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1-5 zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates zur Behandlung bzw. Verhütung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz, sowie Glaukom, Herzinfarkt, Niereninsuffizienz und Restenose.

Zusammenfassung

Die Anmeldung betrifft neue Aminoalkohole der allgemeinen Formel



worin R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ und R₆ die in der Beschreibung näher erläuterten Bedeutungen haben, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und die Verwendung dieser Verbindungen als Heilmittel, insbesondere als Reninhemmer.